

Departement für Pferde
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst, Dipl. ECVS

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)
Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS

**Einfluss von unterschiedlichen Implantatmakrodesigns und
Oberflächenmodifikationen auf das osseointegrative Verhalten von
sechs verschiedenen Titan-Implantattypen: Eine histologische und
biomechanische Analyse im Schafmodell**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Isabel Mosch

Tierärztin
aus Querfurt, Deutschland

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Referentin

Prof. Dr. Stephen Ferguson, Korreferent

Zürich 2012

Departement für Pferde
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst, Dipl. ECVS

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)
Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS

**Einfluss von unterschiedlichen Implantatmakrodesigns und
Oberflächenmodifikationen auf das osseointegrative Verhalten
von sechs verschiedenen Titan-Implantattypen: Eine histologische
und biomechanische Analyse im Schafmodell**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Isabel Mosch

Tierärztin
aus Querfurt, Deutschland

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Referentin

Prof. Dr. Stephen Ferguson, Korreferent

Zürich 2012

Meinen Eltern und Geschwistern
in Liebe und Dankbarkeit

Zusammenfassung	3
Summary.....	4
1 Einleitung.....	5
1.1 Problemstellung.....	5
1.2 Zielsetzung der Arbeit	5
1.3 Versuchsanordnung.....	6
2 Literaturübersicht.....	7
2.1 Zahnimplantate.....	7
2.1.1 Definition und Aufbau	7
2.1.2 Werkstoffe.....	7
2.1.3 Makrodesigns enossaler Implantate	10
2.1.4 Oberflächenmodifikationen	11
2.2 Osseointegration.....	12
2.2.1 Definition	12
2.2.2 Phasen der Osseointegration	15
2.2.3 Einflussfaktoren.....	18
3 Material und Methoden.....	27
3.1 Aufbau der Studie	27
3.2 Tierversuch.....	28
3.3 Schafmanagement	28
3.4 Operation.....	29
3.4.1 Präoperative Versorgung	29
3.4.2 Chirurgischer Eingriff.....	30
3.4.3 Postoperative Versorgung.....	33
3.4.4 Fluoreszenzmarkierung.....	34
3.5 Probenentnahme und –beurteilung.....	35
3.5.1 Schlachtung	35
3.5.2 Histologie.....	37
3.5.3 Histomorphometrie.....	38
3.5.4 Fluoreszenz.....	38
3.6 Removal-Torque-Test	39
3.7 Statistik.....	39
4 Resultate.....	41
4.1 Operation und postoperative Phase	41
4.2 Makroskopische und radiologische Resultate	41
4.3 Mikroradiographische Resultate	42
4.4 Histologische Auswertung der Dickschnitte.....	42
4.4.1 Qualitative Beurteilung der Dickschnitte	42

4.4.2	Beurteilung des BIC	43
4.5	Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte	46
4.6	Auswertung der Fluoreszenzschnitte	49
4.7	Auswertung des Removal-Torque-Test.....	50
<hr/>		
5	Diskussion.....	53
5.1	Versuchsmodell.....	53
5.2	Histologische Auswertung.....	56
5.3	Histomorphometrische Auswertung	62
5.4	Biomechanische Auswertung.....	67
5.5	Schlussfolgerungen.....	69
<hr/>		
6	Literaturverzeichnis.....	71
<hr/>		
7	Anhang	88
7.1	Tabellen	92
7.1.1	Bone-to-Implant-Contact (BIC)	92
7.1.2	Histomorphometrie	94
7.1.3	Torque-Test.....	102
7.2	Diagramme	104
7.2.1	BIC.....	104
7.2.2	Histomorphometrie	105
7.2.3	Torque-Test.....	107
7.3	Abbildungen.....	111

Zusammenfassung

In dieser Studie wurden sechs dentale Titanimplantate auf ihr osseointegratives Verhalten im Schafmodell getestet.

Sechs Schafen wurden je neun Implantate pro Beckenhälfte (total n=108) eingesetzt. Bei 36 Implantaten wurde eine histologische (Bone-to-implant-contact, BIC) und histomorphometrische Analyse durchgeführt. Die restlichen 72 Implantate wurden einem Removal-Torque-Test unterzogen. Die Schlachtung der Tiere erfolgte nach zwei und acht Wochen.

Im Removal-Torque-Test ergaben sich signifikante Unterschiede ($p \leq 0,001$) zwischen den Makrodesigns (gesintert porös und beschichtet maschinert) nach acht Wochen. Nach zwei Wochen zeigten die porösen (P) und die porösen mit Phosphoserin-modifizierter Semi-Dendrimer-Beschichtung (P-PH) tendenziell höhere Werte als die maschinerten Implantate.

Beim BIC wurde deutlich, dass die PH-Beschichtung zu höheren BIC-Werten bei beiden Makrodesigns nach zwei und acht Wochen führte. Dagegen führte die PEG-basierende Selbstorganisierende Monoschicht-Beschichtung beim gleichen Makrodesign nach acht Wochen zu einer Abnahme der BIC-Werte. In der Histomorphometrie zeigte sich, dass die PH-Beschichtung auf dem porösen Makrodesign sich positiv auf die Knochenaktivität ausübte.

Somit wurde bewiesen, dass das poröse Design nach zwei Wochen zu höheren Torque-Werten und nach acht Wochen zu höheren BIC und Torque-Werten führte. Die PEG- und PH-Beschichtung förderten unabhängig vom Makrodesign das osseointegrative Verhalten in der frühen Einheilungsphase.

Summary

In this study six different dental titanium implants were tested for their osseointegrative behavior in a sheep model.

Implanted were nine implants per side of the pelvis per sheep (total n=108) of which 36 implants were examined histologically (bone-to-implant-contact, BIC) and histomorphometrically. The remaining 72 implants were subjected to a Removal-Torque-Test. After two and eight weeks three sheep each were sacrificed.

The results of the removal-torque-test showed significant differences ($p \leq 0,001$) between the two macrodesigns (sintered porous and coated mechanized) after eight weeks. After two weeks a strong tendency towards increased values for porous (P), and porous with phosphoserin modified semi-dendrimer coating (P-PH) implants could be observed in comparison to the machined implants.

Evaluation of the BIC showed clearly that the PH-coating has on average higher BIC values with both macrodesigns after two and eight weeks. In contrast the PEG-based SAM-coating resulted with the same macrodesign in a decrease of BIC after eight weeks. Histomorphometrical analysis showed that phosphoserin coating of a porous macro design has a positive effect on bone activity.

This study proved that the porous macrodesign resulted in increased torque values after two weeks. Furthermore BIC and torque values were elevated for both porous designs after eight weeks. PEG based SAM coating and phosphoserin modified semi-dendrimer coating improved the osseointegrative behavior of the implant, in the early healing period, irrespective of the implant macrodesign.

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

Zahnimplantate stellen heute eine etablierte Behandlungsmethode für den Ersatz von fehlenden Zähnen dar. Laut der Zahnärztlichen Verrechnungsstelle Deutschland e.V. werden pro Jahr allein in Deutschland 600 000 Implantate eingesetzt (1). Die Anzahl der Behandlungen mit Implantaten hat sich in den letzten Jahren vervielfacht (2). Dieser bemerkenswert erhöhte Bedarf und Einsatz von Zahnimplantaten resultiert aus dem heute gestiegenen Anspruch verlorener Zahnhartsubstanz sowohl funktionell, als auch ästhetisch möglichst natürlich und optisch unauffällig für den Patienten zu rekonstruieren (2, 3). In diesem Zuge versucht die Wissenschaft und Industrie nicht nur durch neue Implantatmaterialien (4), sondern auch durch innovative Implantatdesigns (5) und spezielle Oberflächenmodifikationen (6) die Eigenschaften und die individuelle Erfolgsquote von endossalen Zahnimplantaten kontinuierlich zu optimieren. Die Entwicklung sowie Etablierung von biologischen und mikrostrukturierten Oberflächenbeschichtungen gepaart mit neuen Implantatgeometrien stellt heutzutage einen zentralen Forschungsschwerpunkt in der dentalen Implantologie dar um den Idealziel einer Früh- oder Sofortimplantation nach Zahnverlust mit gleichzeitiger Sofortbelastung näher zu kommen (7).

1.2 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit war es den Einfluss verschiedener Makrodesigns und Oberflächenbeschichtungen von schraubenförmigen Titanimplantaten auf ihr osseointegratives Verhalten histologisch und biomechanisch im Schafmodell nach zwei und acht Wochen zu bestimmen. Mithilfe der Untersuchungsergebnisse sollten Aussagen über die individuellen Vor- und Nachteile der verschiedenen getesteten Implantate ermöglicht werden. Dabei wurde das Augenmerk gezielt auf zwei frühe

Analysezeitpunkte nach der Implantation gelegt um im Sinne einer späteren klinischen Sofort- oder Frühbelastung der Implantate, Informationen über die periimplantären Knochenremodellierungsprozesse zu erhalten.

1.3 Versuchsanordnung

Bei dieser experimentellen Studie wurden sechs Schafe nach einem standardisierten Beckenmodell operiert. Dabei wurden jedem Schaf neun Implantate pro Beckenhälfte eingesetzt (n=18). Die Implantate verfügten über verschiedene Makrodesigns und Oberflächenbeschichtungsmaterialien. Nach zwei und acht Wochen wurden jeweils drei Schafe geschlachtet und die Proben makroskopisch untersucht. Ein Teil der Implantate ging in den Removal-Torque-Test (n=12/Schaf) und je ein Implantattyp pro Schaf (n=6/Schaf) wurde aufbereitet und radiologisch, histologisch sowie histomorphometrisch beurteilt.

2 Literaturübersicht

2.1 Zahnimplantate

2.1.1 Definition und Aufbau

Ein Zahnimplantat ist ein chirurgisch in den Kieferknochen positionierter Fremdkörper, der als Träger von Zahnersatz dient und deshalb auch als künstliche Zahnwurzel bezeichnet wird (2).

Es gibt mehrteilige und einteilige Zahnimplantate, wobei sich heute die mehrteiligen Systeme durchgesetzt haben. Die mehrteiligen Zahnimplantate bestehen aus einem im Kieferknochen verankerten Implantatkörper, einem im Bereich der Mundschleimhaut liegenden Halsteil und einem Aufbausegment (abutment), das die Suprastruktur (Kronen, Brücken, Prothesen) aufnimmt. Diese Einzelteile werden miteinander verschraubt oder zementiert, wodurch gewährleistet wird, dass das Implantat während der Einheilungsphase nicht belastet wird. Im Gegensatz dazu stehen die einteiligen Zahnimplantate, bei denen das Implantat-abutment unmittelbar nach der Insertion aus der Schleimhaut herausragt und es somit schwieriger ist, eine Belastung während der Einheilungsphase zu vermeiden (8).

2.1.2 Werkstoffe

Die Implantation dient der Wiederherstellung einer Körperfunktion, womit aussergewöhnliche Anforderungen an den Werkstoff gestellt werden (2). Dazu zählt zum einen das Problem der Biokompatibilität (Gewebeverträglichkeit). Das Zahnimplantat wird vom Körper als Fremdkörper erachtet, so dass es zu Wechselwirkungen zwischen dem Implantat und dem umliegenden Gewebe, Flüssigkeiten und Blutelementen kommt. Eine weitere hohe Erwartung an das Implantat ist die biomechanische Funktionalität, da es die Fähigkeit besitzen muss trotz der einwirkenden Kaukräfte eine stabile mechanische Einheit mit dem benachbarten harten und weichen Gewebe zu bilden. Eine weitere Anforderung stellt die biologische Stabilität dar, denn das Zahnimplantat muss

widerstandsfähig gegenüber allen einwirkenden physiko-chemischen Einflüssen sein (2).

2.1.2.1 Titan

Titan und seine Legierungen sind die am weitesten verbreiteten Materialien für dentale Implantate (7, 9, 10). Titan hat sich als Grundwerkstoff aufgrund seiner guten biologischen Verträglichkeit behauptet, weil es eine ausgezeichnete Korrosionsbeständigkeit besitzt (7, 9-11). Titan ist ein hochreaktives Metall, welches aufgrund seiner starken Affinität zu Sauerstoff innerhalb von Mikrosekunden eine kompakte Oxidschicht bildet, wenn es der Atmosphäre ausgesetzt wird (2, 12, 13). „Dieses Oxid gehört zu den resistentesten Stoffen der mineralischen Welt. Als dichter Film schützt es das Metall gegen chemischen Angriff, auch in aggressiven Körperflüssigkeiten“ (8). Nach mechanischer Zerstörung wird diese Passivschicht sofort wieder hergestellt, wodurch das Implantat geschützt ist und dieser Schicht eine protektive Eigenschaft zugeschrieben werden kann (12, 13). Jedoch ist diese Schicht nicht sehr stabil, sondern porös und brüchig, was die Gefahr birgt, dass Abriebpartikel ins Gewebe gelangen können und eine unerwünschte Gewebereaktion auslösen könnten (14). Die geringe Abriebbeständigkeit ist die einzige negative Eigenschaft von Titan.

Die gute Biokompatibilität von Titan konnte in In-vitro-Studien nachgewiesen werden (7, 15, 16). In keinen dieser Tests wurden toxische Eigenschaften von Titan gegenüber Makrophagen und Fibroblasten ermittelt, so dass im periimplantären Gewebe keine zytotoxischen Reaktionen zu erwarten sind (2, 12, 17, 18). Reintitan verfügt über keine Legierungselemente, die allergisierend wirken könnten (13, 16).

Titan weist ein geringes Gewicht auf, besitzt eine geringe Wärmeleitfähigkeit, ist röntgendurchlässig und sterilisierbar (2, 19). Die biomechanischen Eigenschaften von Titan sind ebenfalls sehr gut. So weist Titan eine geringe Steifigkeit auf (20). Diese wiederum bedingt das geringe Elastizitätsmodul und

die hohe Bruchfestigkeit dieses Metalls. Deshalb ähnelt Titan von allen metallischen Werkstoffen dem des kortikalen Knochens am meisten, wodurch eine gute Lastübertragung vom Implantat auf den Knochen gewährleistet wird. Auf diese Weise wird eine Stressminimierung auf das periimplantäre Gewebe bewirkt, so dass die Bildung von neuen Knochen kontinuierlich angeregt wird und Titanimplantate sehr gut in den Knochen integriert werden können (21, 22).

Abschliessend kann gesagt werden, dass kommerzielles reines Titan (cpTi) und die Ti6-Al4V-Legierung, aufgrund ihrer hohen Biokompatibilität, den ausgezeichneten mechanischen Eigenschaften und der Korrosionsbeständigkeit, die am häufigsten verwendeten metallischen Implantatmaterialien sind (16, 20, 23).

2.1.2.2 Zirkonoxid

Zirkonoxid bekommt als Werkstoff für dentale Implantate aufgrund einer Reihe von Vorzügen immer mehr Bedeutung (24). Der entscheidende Vorteil gegenüber Titan liegt in der Farbe, wodurch Zirkonoxid im Gegensatz zum grauen Titan eher der natürlichen Zahnfarbe entspricht und somit einen ästhetischen Vorteil besitzt (25, 26). Ausserdem weist Zirkonoxid auch eine hohe Biokompatibilität auf. Da es keinerlei Spuren von Metall enthält, sind keine Unverträglichkeiten oder Allergien zu erwarten. Tatsächlich ist Zirkonoxid sehr gut gewebeverträglich und verfügt über eine bessere Zahnfleischanlagerung, wodurch das Risiko von Plaqueanhaftung und somit die Gefahr einer Gingivitis geringer ist (26-28). In In-vitro-Studien konnten keinerlei zytotoxische oder mutagenen Eigenschaften von Zirkonoxid nachgewiesen werden (24, 25, 29).

Zirkonoxid besitzt eine hohe Bruchzähigkeit und eine hohe Biegefestigkeit. Ausserdem weist es eine hohe Widerstandsfähigkeit auf (25, 26, 28).

Zirkonoxid ist in der Lage Einfluss auf die Genexpression zu nehmen (25). Da es die Fähigkeit besitzt, die Menge an extrazellulärer Matrix und die

Osteoblasten-Proliferation zu beeinflussen, indem Zirkonoxid in die Regulation des Zellzykluses durch Genexpression eingreift, kann es als selbst-regulierendes Material betrachtet werden (25, 30). Zirkonoxid-Implantate mit einer modifizierten Oberfläche werden auf ähnliche Weise wie Titanimplantate osseointegriert, allerdings gibt es aus materialtechnischen Gründen nur einteilige Zirkonoxid-Implantate, was eine belastungsfreie Einheilung schwieriger macht. Die optimale Oberflächenbeschaffenheit für die Knocheneinheilung ist für diesen Implantattyp noch nicht geklärt. Ein weiterer Nachteil ist, dass noch keine Langzeiterfahrungen vorliegen und man somit keinerlei Aussagen zur Nachhaltigkeit von Zirkonoxid-Implantaten treffen kann. Des Weiteren sind die Kosten gegenüber Titan höher (27).

2.1.3 Makrodesigns enossaler Implantate

Unter Makrodesign versteht man die äussere Form und die Oberfläche eines Implantates, die mit blossen Auge zu erkennen sind. Die Makrostruktur ist vor allem für die Primärstabilität verantwortlich (31).

Heute gibt es in Deutschland über 100 verschiedene Implantatsysteme (32), wobei sich die Schraubenimplantate als die am häufigsten verwendeten erwiesen haben. Diese unterscheiden sich vor allem in der Konizität und der Art des Gewindes. Historisch gesehen gab es neben den heute üblichen schraubenförmigen und zylindrischen Implantaten noch eine Vielzahl anderer Formen und Typen (z. B. Blattimplantate oder Disk-Implantate). Die meisten haben sich aber in der Praxis nicht bewährt (8, 33).

2.1.3.1 Zylinderimplantate

Zylinderimplantate gibt es ohne und mit Gewinde. Die Implantate ohne Gewinde erlangen ihre Primärstabilität durch Presspassung. Der Aufwand fürs Einsetzen dieser Implantate ist gering, da diese eingeklopft werden. Sie sind universell einsetzbar und sind besonders für den Einsatz in kompakten Knochen gedacht. Der Nachteil dieses Implantattyps ist, dass das Einklopfen von den Patienten als unangenehm empfunden wird und dass es in den

meisten Fällen zu keiner genauen Passung zwischen Implantat und Implantatbett kommt. Zylinderimplantate mit Gewinde erreichen ihre Primärstabilität durch das Gewinde (34, 35).

2.1.3.2 Schraubenimplantate

Schraubenimplantate sind mit vorzuschneidendem und selbstschneidendem Gewinde verfügbar. Die Implantate mit selbstschneidendem Gewinde erlangen eine bessere Primärstabilität als solche mit vorzuschneidendem Gewinde (31). Auch diese Implantate sind universell einsetzbar und sind vorteilhaft beim Einsetzen in spongiösen Knochen. Nachteilig bei diesem Implantattyp ist, dass ein höherer Aufwand beim Einsetzen des Implantates erforderlich ist (8, 34).

2.1.3.3 Stufenförmige Implantate

Stufenförmige Implantate sind als Zylinder- und als Schraubenimplantate verfügbar und universell einsetzbar. Sie eignen sich für die Sofortimplantation (direkt nach Zahnverlust) oder eine verzögerte Sofortimplantation (4–8 Wochen nach Zahnverlust). Das Einsetzen dieser Implantate erfordert jedoch ein äusserst exaktes Vorbohren und Korrekturen der Achsenrichtung sind nicht möglich (34).

Abschliessend muss aber noch gesagt werden, dass neben der Implantatform vor allem auch die lokale Knochenqualität und -quantität sowie die chirurgische Aufbereitungstechnik einen entscheidenden Einfluss auf die Primärstabilität nehmen (31).

2.1.4 Oberflächenmodifikationen

Die Oberflächenmodifikationen hängen von der Mikro- bzw. Nanostruktur ab und sind für die eigentliche Verankerung des Implantates verantwortlich, d. h. das osseointegrative Verhalten und damit die Ausbildung der Sekundärstabilität eines Implantates wird vor allem durch sein Oberflächendesign bestimmt (31).

2.1.4.1 Mikrostrukturen

Unter Mikrostrukturen versteht man die topographischen Oberflächenbeschaffenheiten eines Implantates. So hat sich gezeigt, dass die Änderung des topographischen Musters nicht nur Einfluss auf den Knochen-Implantat-Kontakt nimmt, sondern auch auf die biochemische Interaktion an dieser Schnittstelle in der frühen Periode der Implantation (36).

Es gibt verschiedene Methoden für die Aufbereitung der Oberfläche von dentalen Implantaten aus Titan. Die wichtigsten sind: Sandstrahlen, Säure-Ätzung, Anodisierung sowie Titan-Plasma-Spritzen mit Calciumphosphat- und Hydroxylapatit (37-40).

2.1.4.2 Nanostrukturen

Eine Modifikation der Mikrostruktur hat auch immer Auswirkungen auf die Nanostruktur. Die Nanostruktur beeinflusst die chemischen und physischen Eigenschaften der Implantatoberfläche (38). Veränderungen der Oberfläche im Nanometerbereich (1-100nm) haben vor allem Einfluss auf die Adsorption von Proteinen sowie die Adhäsion, Proliferation und Ausbreitung von Osteoblasten auf der Titanoberfläche (37, 41). Aus diesem Grund will man Veränderungen der Oberflächenbeschaffenheit speziell im Nanometerbereich erreichen (42). Bisher wurden Einzelkristallauflagerungen (discret crystalline deposition; DCD) von Calciumphosphat-Nanopartikeln (Kristallgrösse 20-100 nm; 3i Implant Innovations, Palm Beach Garden; FL, USA) und von Fluoridionen (OsseoSpeed Oberfläche (Astra Tech AB, Mölndal, Schweden)) erfolgreich durchgeführt (43).

2.2 Osseointegration

2.2.1 Definition

Der Begriff Osseointegration wurde Ende der 70er Jahre von Brånemark geprägt und als direkte Verbindung zwischen lebendem Knochen und Implantat, basierend auf lichtmikroskopischen Untersuchungen, definiert (44). Zeitgleich benannte Prof. Schröder aus Deutschland dieses Phänomen als

„funktionelle Ankylose“ (45). Diese Definition wurde 1986 von Albrektsson und Zarb erweitert, indem sie die Belastung eines Implantates hinzufügten (46). 1990 wurde die Bedeutung von Osseointegration unter Berücksichtigung der allgemeinmedizinischen Situation von Patienten und der damit einhergehenden Risikofaktoren überarbeitet und mehr unter dem Gesichtspunkt der funktionellen Belastung gesehen. Unter diesem Aspekt wird Osseointegration als ein Prozess dargestellt, bei dem unter klinisch asymptomatischen Verhältnissen eine feste knöcherne Verankerung eines funktionell belasteten Implantates ermöglicht und aufrechterhalten wird (47, 48). Der Begriff Osseointegration kann auf mehreren Ebenen definiert werden: So spielen die Klinik, die Anatomie wie auch die Histologie und die Ultrastruktur des Knochens, in dem das Implantat eingebracht wurde, eine Rolle (49). Trotz alledem wird heute weiterhin die histologische sowie histomorphometrische Auswertung als geeigneter Massstab zur Ermittlung der Osseointegration in wissenschaftlichen Tiermodellen gesehen (50, 51). Zur Bestimmung der Verankerung, bzw. der biomechanischen Stabilität, werden der Torque-Test zur Bestimmung des Drehmoments oder der Ausziehversuch mit der aufzubringenden Kraft herangezogen. Ausserdem können Aussagen mithilfe der Lichtmikroskopie, der Rasterelektronenmikroskopie (Back-Scatter-Verfahren) und der Energy-Dispersive-X-Ray(EDX)- Analyse getroffen werden (52). Unter klinischen Bedingungen werden nicht-invasive Untersuchungsmethoden herangezogen, um die Osseointegration zu bestimmen. Dies sind die Resonanzfrequenzanalyse (RFA) (33) und der Perkussionstest (Periotest®) (50, 53, 54). „Heute weiss man, dass es sich bei der Osseointegration um einen permanenten Prozess handelt, der sich im Sinn eines „steady State“ am Interface zwischen Implantat und Knochen abspielt“ (55). Dies hat zwangsläufig zu einer neuen Definition der Osseointegration geführt. So versteht man heute unter Osseointegration einen „biologischen Knochen-Implantatverbund innerhalb physiologischer Strain-Werte“ (55).

Dennoch wird heute in der Literatur ein Implantat meistens dann als erfolgreich osseointegriert bezeichnet, wenn es eine starre, feste Verbindung mit dem Knochen eingegangen ist. Albrektsson beschrieb, dass der bone to implant contact (BIC) im Oberkiefer im Durchschnitt >50% und im Unterkiefer durchschnittlich >75% beträgt (33). Ein BIC von 100% konnte er niemals beobachten, da auch immer Weichteilgewebe im Interface präsent ist. Daher sollen Implantate mit einem grösseren BIC als klinisch erfolgreich und solche mit einem kleineren BIC als nicht erfolgreich osseointegriert betrachtet werden (33). Bis heute noch wird ein Implantat als erfolgreich osseointegriert angesehen, wenn es von einer dicken Schicht an lamellären Knochen umgeben ist. Obwohl bereits in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass im ultrastrukturellen Bereich nicht der mineralisierte Knochen direkt mit dem Implantat in Kontakt steht, sondern dass die Implantatoberfläche von einer dünnen Schicht von 20 bis 500nm aus einer dichten amorphen Substanz umgeben ist (33). Diese Schicht konnte im Kaninchenversuch nach zwei Wochen post OP nur bei Implantaten mit direkten Knochenkontakt festgestellt werden, während im fibrösen Gewebe keine Auflagerungen beobachtet werden konnten. Dies ist bezeichnend für eine organische Knochenmatrix. Mithilfe der Färbungen Rutheniumrot und Lanthan konnten in den innersten Bereichen dieser Schicht Proteoglykane nachgewiesen werden. Ausserdem konnten sowohl in der Proteoglykanschicht als auch direkt am Titan Calciumeinlagerungen beobachtet werden (56). Das sind Hinweise, dass diese Schicht als Ursprung der organischen Knochenmatrix angenommen werden kann.

Abschliessend kann zusammengefasst werden, dass die Osseointegration eines Implantates als erfolgreich betrachtet werden kann, wenn dieses sich durch positive Langzeitergebnisse, bzw. eine effiziente Verankerung des Implantates im Knochen, auszeichnet.

2.2.2 Phasen der Osseointegration

Nach Schenk und Buser erfolgt die Osseointegration eines Implantates immer nach dem gleichen Prinzip und lässt sich in drei Phasen einteilen: die primäre Geflechtknochenbildung, die Angleichung der Knochenmasse an die individuelle Belastung und zum Schluss die Anpassung des Knochenstruktur an die Biomechanik. Osseointegration gehört in die Kategorie der primären oder direkten Knochenheilung (57).

2.2.2.1 Primäre Geflechtknochenbildung

Das erste Knochengewebe, das gebildet wird, ist Geflechtknochen. Dieser wird oft als eine primitive Art von Knochen angesehen und zeichnet sich durch eine zufällige, filzartige Orientierung seiner Kollagenfibrillen und zahlreiche, unregelmässig geformte Osteozyten aus. Zu Beginn ist die Knochendichte relativ niedrig. Durch Bildung von einem Kollagengerüst ist der Geflechtknochen in der Lage, sich mit einer relativ schnellen Geschwindigkeit in umliegende Bereiche auszubreiten. Die Formation des primären Gerüsts ist an die Ausbreitung des Gefässnetzes gekoppelt. Die primäre Spongiosa kann Lücken von weniger als 1 mm innerhalb von ein paar Tagen ausfüllen. Geflechtknochen ist das ideale Füllmaterial für Freiflächen und zur Bildung der ersten Verbindungen zwischen der knöchernen Wand und der Implantatoberfläche. Geflechtknochen beginnt in der Regel aus dem umliegenden Knochengewebe in Richtung des Implantates zu wachsen. Geflechtknochen beherrscht klar das Bild innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen nach der Operation (57-60).

2.2.2.2 Angleichung der Knochenmasse

Ab den zweiten Monat kommt es zu Veränderungen der mikroskopischen Struktur des neu gebildeten Knochens. Entweder erfolgt eine Formation in Lamellenknochen oder es kommt zu einer Modifikation in parallel-faserigen Knochen. Die Orientierung der Kollagenfibrillen in parallele Schichten mit sich abwechselndem Verlauf gibt einem Knochen die höchste Stärke. Parallel-

faseriger Knochen ist ein Zwischenprodukt zwischen Geflechtknochen und Lamellenknochen. Dessen Kollagenfibrillen verlaufen parallel zur Oberfläche, aber ohne bevorzugte Orientierung. Ein wichtiger Unterschied zwischen Lamellen- und parallelfaserigen Knochen ist die lineare Wachstumsrate, diese beträgt für den menschlichen Lamellenknochen 1-1,5 $\mu\text{m}/\text{Tag}$, beim parallelfaserigen Knochen ist die Rate drei- bis fünfmal grösser. Beide Knochentypen können nicht von einem Gerüst aus wachsen wie Geflechtknochen, sondern benötigen eine vorgeformte solide Basis zum Wachsen. In Anbetracht dieser Voraussetzung sind drei Strukturen geeignet eine solide Basis für die Abscheidung von parallel-faserigen und Lamellenknochen zu bilden. Dies sind: Geflechtknochen, der in der ersten Phase der Osseointegration gebildet wird; bereits bestehende oder unberührte Knochenoberflächen und die Implantatoberfläche (57, 61-63).

2.2.2.3 Anpassung der Knochenstruktur (Knochenumbau und Modellierung)

Der Knochenumbau charakterisiert die letzte Stufe der Osseointegration. Dieser Schritt beginnt um den dritten Monat post OP. Nach mehreren Wochen hoher Aktivität des Knochenumbaus verlangsamt sich dieser wieder, dauert aber für den Rest des Lebens an. Im Kortex, wie auch in der Spongiosa, geschieht der Knochenumbau in diskreten Einheiten, die auch als multizelluläre Knocheneinheiten, wie von Frost vorgeschlagen (64), bezeichnet werden. Die Umgestaltung beginnt mit Osteoklasten, gefolgt von lamellärer Knochenabscheidung. In diesem Stadium werden im kortikalen Knochen, ein Knochen aus multizellulären Einheiten, eine Vielzahl von Osteoklasten gefunden, die eine Art Bohrkopf (sog. „cutting cone“) formen und einen zylindrischen Resorptionskanal produzieren. Das Schneiden des Kegels erfolgt mit einer Geschwindigkeit von 50 μm pro Tag. In den Resorptionskanal wächst ein Gefäß ein und das Ganze wird von perivaskulären Knochenvorläuferzellen begleitet. Über 100 μm hinter den Osteoklasten befinden sich die ersten

Osteoblasten auf der Wand des Resorptionskanals und beginnen eine konzentrische Schicht aus lamellären Knochen abzulagern (57, 65).

Die Osteoblasten-Vorläuferzellen entstammen der Embryonalentwicklung und dienen im erwachsenen Organismus dazu, zum Knochenumsatz oder zur Frakturheilung beizutragen (66). Nach zwei bis vier Monaten ist das Osteon komplett abgeschlossen. Im gesunden Skelett sind Resorption und Formation nicht nur gekoppelt, sondern auch ausgewogen, womit eine Aufrechterhaltung der Skelettmasse gewährleistet wird. Wenn die Bildung nicht der Resorption angepasst ist, kommt es zu einem lokalen Defizit der Knochenmasse und das kann Osteoporose auslösen.

Das Konzept der multizellulären Einheiten trifft auch für die Spongiosa zu. Auf der trabekulären Oberfläche beginnt das Remodelling mit einer Ansammlung von Osteoklasten, welche einen Hohlraum produzieren. Einige Tage später erscheinen die Osteoblasten und füllen den Hohlraum innerhalb einiger Wochen mit neuen Lamellenknochen. Die Kopplung von Resorption und Formation gilt auch für die multizellulären Einheiten des trabekulären Knochens.

Wenn die Blutversorgung zum Knochen unterbrochen wird, erfährt der Knochen eine Reihe von Veränderungen und wird letztendlich abgebaut. Osteozyten zerfallen, aber meist nicht vollständig, sie hinterlassen DNA-Reste in den ansonsten „leeren Lakunen“. Wichtige Bestandteile der Matrix werden abgebaut und die Abbauprodukte können über die Lücken und Kanälchen freigegeben werden. In jedem Fall kommt es zu einer Rekrutierung und Aktivierung der Osteoklasten. Dies ist der Beginn der Umgestaltung mit einer zeitlichen Verzögerung von mindestens drei Wochen.

Die zyklische Belastung stimuliert das kortikale Remodelling. Die funktionelle Anpassung der Spongiosa beruht jedoch auf einer Formveränderung und nicht auf einem gekoppelten und ausgeglichenen Resorptions-Bildungs-Verhalten.

Das Remodelling findet in der dritten Stufe der Osseointegration statt und führt zu einer Anpassung der Knochenstruktur auf die einwirkende Belastung. Dies kann auf zwei Wegen geschehen: Entweder wird die Knochenqualität durch den Einsatz bereits vorhandenen Knochens und/oder zunächst gebildeten, mehr primitiven Geflechtknochens mit reifen, lebensfähigen lamellären Knochen verbessert. Oder es kommt zu einer funktionellen Anpassung der Knochenstruktur, indem sich die tragenden Elemente entsprechend der Belastung orientieren.

Wie bereits erwähnt, findet Knochenumbau während des ganzen Lebens statt und wird somit zum wichtigen Aspekt für die Langlebigkeit eines Implantates. Kontinuierlicher Austausch von alten Knochen gegen neuen Knochen verhindert eine Häufung von Mikrotraumen und Müdigkeitserscheinungen als mögliche Ursache für aseptische Prothesenlockerungen (57).

Für den Ablauf der Osseointegration werden auch immer wieder die Begriffe Osteoinduktion (Kontaktosteogenese) und Osteokonduktion (Distanzosteogenese) verwendet.

Osteoinduktion bedeutet, dass primitive, undifferenzierte und pluripotente Zellen in die Knochen-bildenden Zelllinien verwandelt werden. Osteoinduktion leitet also die Osteogenese ein (67, 68).

Osteokonduktion drückt aus, dass Knochen von einer Fläche aus wächst. Somit bezeichnet eine osteokonduktive Oberfläche eine Fläche, die das Knochenwachstum ermöglicht (67, 68).

Somit wird deutlich, dass eine Osseointegration ohne Osteoinduktion und Osteokonduktion nicht denkbar ist und diese Vorgänge Bestandteil des osseointegrativen Prozesses sind. Die Stabilität eines Implantates wäre ohne Osteoinduktion und Osteokonduktion nicht zu erreichen.

2.2.3 Einflussfaktoren

Die Einheilungsgeschwindigkeit eines Implantates wird sowohl durch patientenspezifische Risikofaktoren als auch durch die

Oberflächeneigenschaften des Implantates und durch die chirurgische Aufbereitung des Implantatbettes bestimmt. So spielen das Alter des Patienten, eventuelle Risikofaktoren wie z. B. Nikotin, Alkohol und die individuelle Mundhygiene eine Rolle (69). Eine ausschlaggebende Wirkung geht von den Oberflächeneigenschaften wie Oberflächenmorphologie (33, 40, 70-72) und – topographie (38, 40, 73), der Oberflächenenergie (41, 74, 75) und der auf die Oberfläche einwirkenden Belastung (70, 76, 77) aus. Aber auch eine möglichst schonende und atraumatische chirurgische Vorgehensweise kann sich positiv auf die Einheilungsgeschwindigkeit auswirken (78).

2.2.3.1 Mikrostruktur der Implantatoberfläche

Bei In-vitro-Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich Osteoblasten auf Oberflächen mit einer geringeren Rauheitsamplitude zwar besser anhaften können als auf raueren Oberflächen (79), aber Osteoblasten weisen auf den raueren Oberflächen eine höhere Differenzierung, eine bessere Matrix-Mineralisierung und eine höhere Produktion von Wachstumsfaktoren auf (80-82). Auch Matrixproteine, alkalische Phosphatase und Osteocalcin werden auf rauen Titanoberflächen stärker exprimiert (83, 84). Dabei wurde ermittelt, dass die durchschnittliche Rauheit R_a 0,1-1 μ m betragen sollte (38, 40, 73). Diese bessere Knochenintegration wurde in In-vivo-Studien anhand höherer Werte beim BIC (84, 85) und bessere Ergebnisse im Torque-Test im Vergleich zu glatten Oberflächen bewiesen (70, 86). So teilten Wennerberg und Mitarbeiter die Rauheit einer Implantatoberfläche in minimal rau (0,5-1 μ m), rau (2-3 μ m) und eine Zwischenstufe (1-2 μ m) ein (87). Es gibt zwei Methoden zur Veränderung der Oberflächenstruktur: das additive und das subtraktive Verfahren. Bei der additiven Technik werden Partikel aufgetragen, auf diese Weise werden Unebenheiten auf der Oberfläche geschaffen. Dabei entstehen vor allem konkave Texturen. Dies wird zum Beispiel durch Hydroxylapatit- oder Calciumphosphat-Beschichtungen erreicht (39). Im Gegensatz dazu wird bei der subtraktiven Methode Material von der Oberfläche abgetragen, so dass

Gruben oder Poren entstehen, also konvexe Texturen. Beispiele für diese Technik sind elektromechanisches Polieren, Sandstrahlen und Säureätzung (82, 87). Die Vorteile einer erhöhten Oberflächenrauheit sind, dass es zu einer Oberflächenvergrößerung des Implantates im Bezug zum benachbarten Knochen kommt und damit zu einer verbesserten Zellanlagerung des Knochens. Ausserdem wird das Knochenangebot im Implantat-Interface erhöht und die biochemische Interaktion des Implantates mit dem Knochen wird gesteigert (39).

Das Sandstrahlen-Verfahren ist ein Prozess bei dem durch den Antrieb von Partikeln unterschiedlicher Grösse, z. B. von Kieselsäure (Sand), Aluminiumoxid, Titanoxid oder Calciumphosphat, eine Aufrauung der Oberfläche erreicht wird. Die Rauheit hängt von der Partikelgrösse, der Zeit des Strahlens, dem Druck und der Entfernung der Quelle der Partikel und von der Oberfläche des Implantates ab. Die Körnung liegt zwischen 150 und 350 μm (37, 39). Die Sandstrahlung hat neben der Gestaltung einer rauen Oberfläche auch noch andere Ziele. So werden die Implantatoberflächen auf diese Weise gereinigt, was die Gefahr einer Kontamination bei der anstehenden OP verringert. Mit der Volumenvergrößerung kommt es ausserdem zu einer Druckeigenspannung, die dann wiederum den Zugspannungen entgegenwirkt, und somit wird die Dauerfestigkeit des Implantates durch Minimierung von Ermüdungserscheinungen verbessert (2).

Ein weiteres Verfahren zur Aufrauung von Implantatoberflächen ist die chemische Ätzung. Die am häufigsten verwendeten Säure-Ätz-Agenten sind Flusssäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Kombinationen aus ihnen (37). Die metallischen Implantate werden in saure Lösungen getaucht. Dadurch erodiert die Oberfläche, wodurch Gruben mit einem bestimmten Durchmesser zwischen 0,5 und 2 μm entstehen. Die Konzentration der sauren Lösung, die Zeit und die Temperatur beeinflussen das Ergebnis des chemischen Angriffs und der Mikrostruktur der Oberfläche. Ein grosser Teil der im Handel

erhältlichen gestrahlten Implantatoberflächen wird anschliessend mit Säure geätzt. So wird die Oberfläche dieser Implantate mit einer Körnung von 250 bis 500 μm bestrahlt und anschliessend mit Salz-/Schwefelsäure geätzt. Die Sandstrahlen sorgen für die Oberflächenrauigkeit und die Säureätzung sorgt für die Mikrotextur und hat gleichzeitig einen reinigenden Effekt (88-90).

Eine weitere Modifikation der Oberflächengestaltung stellen die porösen Oberflächen dar. Diese entstehen, wenn sphärisches Pulver von metallischen/keramischen Materialien zu einer kohärenten Masse zusammengesetzt wird mit einem metallischen Kern als Implantatkörper. Diese Implantatoberfläche wird durch die Porengrösse, die Form, das Volumen und der Tiefe charakterisiert. Diese Eigenschaften sind von der Grösse der Teilchen des sphärischen Pulvers und der Temperatur und dem Druck in der Sinterkammer abhängig. Die Vorteile dieser Methode sind eine sichere 3D-Verflechtung zwischen Implantat und Knochen, ein vorhersehbarer Knochenumbau gepaart mit einer kurzen Heilungsphase (88, 91). Denn poröse Oberflächen bieten genug Raum und Volumen für die Zellwanderung und -bindung und unterstützen damit die Osteogenese (35, 39). Eine Porentiefe von 150 bis 300 μm scheint die optimale Grösse für das Einwachsen von Knochen darzustellen sowie um den maximalen Kontakt zwischen Knochen und Porenwand zu erreichen (92).

Einen anderen Aufbereitungsmechanismus stellen Plasma-gespritzte Oberflächen dar. Bei diesem Prozess wird Hydroxylapatit oder Calciumphosphat mit einer Plasmaflamme erhitzt. Die Temperatur der Flamme beträgt etwa 15000 – 20000 K. Das Hydroxylapatit oder Calciumphosphat wird unter einer Argon-Schutzatmosphäre auf das Implantat aufgetragen, so dass das Implantat dann von einer Schicht umgeben ist. Die Schichtdicke beträgt 50 - 100 μm . Vorteile dieses Verfahren sind, dass es zu einer Oberflächenvergrösserung kommt, die ähnlich wie eine 3D-Oberfläche wirkt

und so die Zellanlagerung stimuliert. Ausserdem wird die Zugfestigkeit der Knochen-Implantat-Schnittstelle und die Primärstabilität erhöht (39, 88, 93).

Mithilfe des Oxidationsverfahrens werden eloxierte Oberflächen hergestellt. Dabei wird die Charakteristik der Oxidschicht verändert um die Biokompatibilität zu verbessern. Dies erfolgt durch Anlegen einer Spannung an Titanimplantate, was dazu führt, dass Elektronen ausgetauscht werden. Dies wiederum bewirkt, dass Mikroporen mit variablem Durchmesser entstehen. Diese Schicht weist keinerlei Zytotoxizität auf und verbessert die Zelladhäsion und -proliferation (39).

Die Arbeitsgruppe um Sammons (94) untersuchte Plasma-gespritzte, Sand-gestahlte und/oder geätzte, glatte und eloxierte Titanimplantate. Sie bestätigten, dass eine raue Oberfläche mit einer porösen Mikrostruktur die Zellausbreitungsrate erhöht. Eine Differenzierung und Verkalkung war sowohl auf der glatten als auch auf der rauen Mikrostruktur eingetreten.

2.2.3.2 Nanostruktur der Implantatoberfläche

Auch eine Veränderung der Oberfläche im Nanometerbereich hat Einfluss auf das zelluläre Verhalten. So kommt es zu komplexen Wechselwirkungen im Zell-Matrix-Substrat-Verhalten und in der Zell-Signalisierung (95-97). Es hat sich gezeigt, dass unterschiedliche Nanotopographien Einfluss auf die Proteinadsorption, Zelladhäsion, Zellproliferation sowie auf die Synthese und Sekretion von extrazellulären Matrix-Molekülen haben (95, 98). Nanoporöse Oberflächen neigen dazu, Prozesse der Proliferation und der Differenzierung sowie die selektive Adhäsion von Osteoblasten an der Oberfläche zu begünstigen (82, 95). Ausserdem steigt die extrazelluläre Akkumulation von Osteopontin und Sialoprotein, zwei grossen Knochenmatrixproteinen, auf nanostrukturierten Oberflächen signifikant an (99). Dies weist darauf hin, dass die zelluläre Differenzierung beschleunigt wird und dass Proteine auf nanostrukturierten Substraten effizienter absorbiert werden (99).

Auf die gleiche Weise wie mikrostrukturierte Oberflächen hergestellt werden, werden auch Nanotopographien durch Eloxierung und Oxidation erzeugt. Die Herstellung von Substraten mit nanoporösen Oberflächen scheint einen starken Einfluss auf die körpereigene Reaktion von Zellen und Gewebe zu haben (100).

Einen anderen Bereich der Nanotechnologie stellen organische Beschichtungen dar. So bilden einige organische Substanzen beim Eintauchen in Lösungen selbstorganisierende Monoschichten (SAM = Self-Assembled Monolayer).

Eine Möglichkeit zur Herstellung organischer Beschichtungen stellen diese SAMs mit Polyethylenglycol (PEG) als Vermittler dar. Auf diese Weise versucht man eine Kontrolle über die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Oberfläche und über die Protein-Adsorption zu erzielen, in dem man die Anlagerung von nicht-spezifischen Proteinen vermindern will (101, 102), um damit die Gefahr von Thrombosen und/oder anderen schädlichen Reaktionen zu vermeiden (103). Die meisten metallischen Biomaterialien sind von einer schützenden, stabilen Oxidschicht bedeckt. Diese resistente Oxidoberfläche interagiert stark mit Proteinen, daher erfordert die Umwandlung dieser Schicht in eine inaktive Form eine spezielle Gestaltung der Oberfläche. Diese Immobilisierung der Oxidschicht beruht auf elektrostatischen Wechselwirkungen. Somit sind der pH-Wert und die Ionenstärke wichtige Parameter zur Bestimmung des Ausmasses und der Stabilität einer solchen Adsorption (103). So konnten bei einer Klasse von Copolymeren basierend auf Poly(L-Lysin)-g-Poly(Ethylenglycol) (PLL-g-PEG) festgestellt werden, dass diese spontan in wässriger Lösung auf mehreren metallischen Oberflächen adsorbieren. Die daraus resultierende Schicht trägt effektiv zur Reduzierung der Adsorption von Proteinen bei (103).

In einer weiteren Studie wurde der Effekt von unterschiedlichen Molekulargewichten von PEG auf die Protein-Adsorption untersucht (104). Diese Studie beruhte auf einem monomolekularen PEG-basierten „adlayer system“ und dessen Proteinbeständigkeit, indem man die spontane Bildung

von SAMs auf Titanoxid nutze. Ausserdem nutzte man die Fähigkeit der Anpassung und Kontrolle der physikalisch-chemischen Oberflächeneigenschaften. Somit wurde ebenfalls die Wirkung der PEG-Kettenlänge auf die Oberflächenkompositionen und die Proteinbeständigkeit untersucht. Wenn das PEG in wässriger Lösung vorliegt, lagern sich die an das PEG gebundenen alkanen Phosphate spontan auf den Titanoxidoberflächen ab und bilden somit die SAMs. Die Dichte der PEG-Oberfläche kann durch Koadsorption mit einem nicht-PEGylierten Phosphat beeinflusst werden, wodurch eine Änderung des Molekulargewichtes in wässriger Lösung erzielt wird. Auf diese Weise werden Oberflächen mit kontrollierbarer Proteinbeständigkeit erreicht. Bisherige Studien haben offenbart, dass die Oberflächeneigenschaften, die SAM-Zusammensetzung und die Proteinresistenz durch die Verwendung von sowohl 2 kD als auch 5 kD PEG-Molekulargewicht bewahrt werden (104). In In-vitro-Experimenten konnte gezeigt werden, dass bei PEG-modifizierten Oberflächen die bakterielle Adhäsion um bis zu der zweifachen Grössenordnung reduziert war im Vergleich zu unbeschichteten Oberflächen. Allerdings wird mit der PEG-Erhöhung die Anhaftung und die Proliferation von Osteoblasten reduziert; d.h., je mehr PEG, desto dichter ist die daraus resultierende SAM und desto weniger Protein lagert sich ab. Jedoch konnte in diesem Fall auch eine verstärkte Stoffwechselaktivität nachgewiesen werden (105).

Laut anderen Literaturangaben kann die Zellanlagerung auch durch fotoaktive SAM-Oberflächen manipuliert werden. Der Einbau von PEG-Molekülen auf der Oberfläche erfolgte durch foto-labile Nitrobenzyl-Gruppen. Dies konnte zwar die unspezifische Bindung von Biomolekülen nicht drastisch reduzieren und auch keine zellabstossende Oberfläche formen, aber es erleichtert wahrscheinlich die Reaktion in eine inaktive Oberfläche, indem eine bessere funktionelle Gruppe während des Foto-Prozesses gebildet wird (102).

Eine andere Art auf die Nanostruktur Einfluss zu nehmen, stellt Phosphoserin (PS) dar. PS gilt als die wirksamste funktionelle Einheit in der Biomineralisation (106). Als Bestandteil von Proteinen und von Zellmembran-Phospholipiden (Phosphatidylserin) ist diese modifizierte Aminosäure in der Lage, die Bildung von Apatit-Kristallen zu katalysieren (107). Das Phosphatidylserin stellt als eine natürliche Komponente von Matrixvesikeln die Schlüsselfunktion der Knochenbildung dar und ist ein Beispiel für das Potenzial der Biomineralisation von PS. Die auf Phosphatidylserin basierenden Beschichtungen sind in der Lage, *in vitro* eine Mineralisation der Implantatoberfläche und *in vivo* die Osteointegration zu induzieren (107, 108). Zwar sind diese Phosphatidylserin-basierten Beschichtungen bei der Induktion der Osteointegration wirksam, allerdings ist die Ablagerung dieser Beschichtungen auf Biomaterialoberflächen schwer zu regulieren. Daher ist die Entwicklung anderer Arten von PS-basierten Biomaterialien essentiell (109). Dendrimere sind Makromoleküle, die hoch verzweigt sind und 3D-Nanostrukturen bilden, die aus verschiedenen monomeren Einheiten abgeleitet werden (110). Die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser eignen sich für viele biomedizinische und biotechnologische Zwecke (111). Es können Dendrimere unterschiedlicher chemischer Natur synthetisiert werden, wobei Dendrimere verschiedener Verzweigungsgenerationen (G_n) durch eine Flüssig-Phasen- (Dendrimere) oder eine Solid-Phasen- (Semi-Dendrimere) Synthese gewonnen werden können. In beiden Fällen wird die Synthese über die Verwendung eines zentralen Moleküls, das die Verzweigung des Polymers erlaubt, aktiviert (109). Wenn die Synthese in der festen Phase durchgeführt wird, sind die Verzweigungen der Polymere kuppel-artig oder haben eine baum-ähnliche Struktur (Semi-Dendrimere)(110). Beide, Dendrimere und Semi-Dendrimere, bieten die einzigartige Gelegenheit die Funktionsmechanismen zwischen biologischer Wechselwirkung und der Nanostruktur aufzuzeigen. Semi-Dendrimere wurden entwickelt, um die Zellerkennung und die Biomineralisation zu

maximieren (110). Ti6Al4V-Implantate, die mit einem G3-Polylysin-Phosphoserin-Semi-Dendrimer beschichtet worden, zeigten einen deutlichen Vorteil in Bezug auf die Zelladhäsion und die Proliferation gegenüber nicht beschichteten Implantaten, welche basisch geätzt wurden. Diese Erkenntnisse kombiniert mit der Fähigkeit, die Biomineralisation zu induzieren, zeigen das klinische Potenzial dieser Klasse von nanostrukturierten Beschichtungen (106).

3 Material und Methoden

3.1 Aufbau der Studie

Für diese experimentelle Studie wurden sechs adulte, weibliche Schafe in zwei Gruppen zu je drei Tieren aufgeteilt. Jedes Schaf bekam während der Operation in die cranialen Bereiche des rechten und linken Os ilium je neun dentale Titanimplantate (Abb. 1-6) mit verschiedenen Makrodesigns und Oberflächenmodifikationen der Firma Eurocoating S.p.A., Pergine Valsugana, Italien eingesetzt (Total n=108).

Die Schlachtungen erfolgten nach zwei und acht Wochen post OP.

Die Gruppen setzten sich wie in Tab.1 beschrieben zusammen:

Gruppe	Anzahl Tiere	Schaf- Nr.	Alter (J.M)	KGW (kg)	Versuchszeit (Wo)
I	3	01.01	4.2	65	2
		01.02	2.2	77	
		01.05	2.1	83	
II	3	01.03	4.8	75	8
		01.04	4.9	85	
		01.06	2.3	90	

Tab. 1: Die Zusammensetzung der Gruppen I und II nach Schafnummer, Alter und Gewicht wird aufgeführt sowie die Dauer der Versuchszeit.

Sechs verschiedene Implantate wurden in diesem Versuch getestet, wobei die Verteilung der Implantate zwischen den beiden Beckenhälften innerhalb eines Tieres für die biomechanische und histologische Testung gepaart wurde.

Die Implantate unterschieden sich folgendermassen:

Implantat 1: standardisiert bearbeitete Oberfläche (M)

Implantat 2: standardisiert bearbeitete Oberfläche, welche sandgestrahlt und geätzt wurde (SE)

Implantat 3: standardisiert bearbeitete Oberfläche, welche sandgestrahlt und geätzt und mit PEG-basierenden Selbstorganisierenden Monoschichten (SAMs) (SE-PEG) versehen wurde

Implantat 4: standardisiert bearbeitete Oberfläche, welche sandgestrahlt und geätzt und mit Phosphoserin-modifizierten Semi-Dendrimeren (SE-PH) versehen wurde

Implantat 5: additiv hergestellte Oberfläche mit porösen Strukturen (P)

Implantat 6: additiv hergestellte Oberfläche mit porösen Strukturen mit Phosphoserin-modifizierten Semi-Dendrimeren (P-PH)

3.2 Tierversuch

Dieser Versuch wurde von dem kantonalen Veterinäramt Zürich mit der Bewilligungsnummer 58/2010 genehmigt. Die Tierversuche wurden entsprechend den rechtlichen Auflagen des schweizerischen Tierschutzgesetzes durchgeführt.

3.3 Schafmanagement

Bei den Versuchstieren handelte es sich um adulte, weibliche Schafe der Rassen Weisses Alpenschaf und Schwarzbraunes Bergschaf mit einem Durchschnittsalter von 3,4 Jahren (2 bis 5 Jahre) und einem durchschnittlichen Gewicht von 79,2 kg (65–90 kg).

Beim Ankauf wurden die Schafe einer klinischen Untersuchung unterzogen, bei der besonderer Wert auf Allgemeinzustand, Alter, Geschlecht, Klauen- und Eutergesundheit sowie Ernährungszustand gelegt wurde. Des Weiteren wurden verdächtige Tiere mittels rektaler und transabdominaler Ultraschallsonographie (ESAOTE Pie Medical, Köln, Deutschland) auf Trächtigkeit untersucht. Allen Schafen wurde eine Blutprobe aus der Vena jugularis mithilfe des Vacutainer-Systems (Bellivier Industrial Estate, Plymouth, Grossbritannien) entnommen, welche im virologischen Institut des Tierspitals Bern auf Maedi-

Visna-Antikörper getestet wurde. Die Schafe wurden mit Ovilis® Heptavac P ad us. vet. (2 ml/ Tier s.c; Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) gegen Pasturellen- und Clostridieninfektionen und gegen Moderhinke mittels Footvax® (2 ml/ Tier s.c.; Schering-Plough Animal Health Ltd., New Zealand) geimpft. Mit Doramectin (0,2 mg/kg KGW s.c.; Dectomax®, Pfizer AG, Zürich) erfolgte die Behandlung gegen Endo- und Ektoparasiten. Wenn die Schafe als gesund beurteilt wurden, nicht trächtig und Maedi-Visna- negativ waren, bekamen die Tiere eine bestandseigene, mit zwei Grossbuchstaben markierte Ohrmarke eingezogen und wurden in die Versuchstierherde aufgenommen.

Die Schafe wurden in Herden gehalten, in denen alle Tiere denselben Gesundheits-, Impf- und Entwurmungszustand hatten. Die Tiere waren auf einem Hof (Staffelegghof, Familie Knüsel, Staffelegghof 874, Küttigen, Schweiz) auf gestallt, wo sie täglich Weidegang hatten und eine Zufütterung von Heu, Gras und Silage erfolgte. Bei allen Schafen des Bestandes wurde im Abstand von sechs Wochen eine gründliche Klauenpflege vorgenommen. Jeweils im Frühjahr und Herbst wurde die gesamte Herde vom Schafscherer geschoren.

3.4 Operation

3.4.1 Präoperative Versorgung

Zwei Wochen vor dem geplanten chirurgischen Eingriff wurden die ausgewählten Tiere zur Eingewöhnung ins Tierspital Zürich gebracht. Dort standen die Schafe unter ständiger, tierärztlicher Überwachung. Drei Tage vor dem OP-Termin wurden die Versuchstiere mittels einer Viehwaage gewogen, und ihr Gesundheitszustand sowie die Klauen nochmals kontrolliert. Den Tieren wurde eine Blutprobe entnommen, die zur Minimierung des OP-Risikos chemisch und hämatologisch untersucht wurde. Die Schafe wurden im Beckenbereich vom distalen Femur bis zu den cranialen Lendenwirbeln geschoren. Am Hals wurde im Bereich der Vena jugularis ebenfalls eine Stelle zum Legen eines Venenverweilkatheters geschoren. Danach wurden die Tiere in eine mit Sägespänen eingestreute Boxen umgestallt.

24 Stunden vor der OP wurde den Tieren das Futter entzogen, bei weiterhin freiem Zugang zu Wasser.

3.4.2 Chirurgicaler Eingriff

Am Operationstag wurde der Gesundheitszustand der Schafe von einem Anästhesisten erneut kontrolliert. Dabei wurde besonderer Wert auf die auskultatorische Untersuchung von Herz und Lunge gelegt. Wenn die Tiere für gesund befunden wurden, wurde das zur OP vorgesehene Schaf in der Box mit Xylazin (0,1 mg/kg KGW i.m.; Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) und Buprenorphin (0,01 mg/kg KGW i.m.; Temgesic®, Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz) sedativ und analgetisch prämediziert. Nach einer Wartezeit von ca. 30 Minuten wurde das Tier in den Operationsraum geführt.

Dort wurde an der bereits geschorenen Halsseite unter sterilen Bedingungen ein Venenverweilkatheter (BD Angiocath™, 2,1*83mm, Becton Dickinson Infusion Therapy Systems Inc., Utah, USA) in die Vena jugularis gelegt. Dieser wurde umgehend mit einem IN-Stopper (Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) verschlossen und mit einem Faden (Supramid® 2-0, B. Braun, Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) an der Cutis festgenäht.

Die Schafe bekamen präoperativ Carprofen (4 mg/kg KGW i.v.; Rimadyl®, Pfizer AG, Zürich, Schweiz) zur analgetischen und antiphlogistischen Versorgung verabreicht. Die antibiotische Absicherung erfolgte mit löslichem Benzylpenicillinum (30'000 I.E./kg KGW i.v.; Penicillin natrium Streuli ad us. Vet., Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) und Gentamicin (4 mg/kg KGW i.v.; Vetagent®, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz). Zwischen den einzelnen Medikamenten wurde jeweils mit ca. 2 ml physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9% Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) gespült. Ausserdem erfolgte prophylaktisch eine Tetanusimpfung mit equinen Tetanusserum (3000 I.E./Tier s.c.; Intervet ad us. Vet. Vertrieb Veterinaria AG, Zürich, Schweiz).

Die Operation wurde mit Ketamin (3–5 mg/kg KGW i.v.; Narketan 10®, Vetoquinol AG, Bern, Schweiz), Diazepam (0,1 mg/kg KGW i.v.; Valium®,

Roche Pharma AG, Reinach, Schweiz) und Propofol (0,2–0,4 mg/kg KGW i.v.; Propofol® 1% MCT Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) eingeleitet. Nachdem das Tier niedergegangen war, wurde es in sternaler Lage fixiert und intubiert. Dazu wurde der Kehlkopf mit einem Sprühstoss Lidocain (10–20 mg Lidocain; Xylocain® Pumpspray, Astra Zeneca AG, Zug, Schweiz) betäubt und danach der Endotrachealtubus eingeführt. Nach der Intubation wurde das Schaf in sternaler Lage mit leicht lateral abgekipptem, erhöhtem Becken und herunterhängender Gliedmasse auf den OP-Tisch gelagert (Abb. 7, 8) und an das Anästhesiegerät angeschlossen.

Die Inhalationsnarkose wurde mittels eines halbgeschlossenen Systems mit Isofloran (1,52 Vol%, Isoflo®, Abbott AG, Baar, Schweiz) in Sauerstoff und mit Propofol (1–6 mg/kg KGW/h i.v., Propofol 1% MCT Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) aufrechterhalten. Um der Gefahr einer Austrocknung der Cornea vorzubeugen, wurde diese mit einer epithelschützenden Augensalbe (Vitamin A, Bausch & Lomb, Swiss AG, Steinhausen/ZG, Schweiz) versorgt. Während der gesamten OP bekamen die Schafe eine Dauertropfinfusion aus Ringer-Laktat (10 ml/kg KGW/h; Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz).

Da Eingriffe am Becken sehr schmerzhaft sind, wurde nach antiseptischer Vorbereitung zusätzlich eine Epiduralanästhesie zwischen dem letzten Lendenwirbel und dem ersten Kreuzbein mit Morphinhydrochlorid (0,1 mg/kg KGW; Morphin-HCl, Amino AG, Neuenhof, Schweiz) gesetzt.

Die gesamte Narkose wurde von einem Anästhesisten mithilfe eines Kapnographen, einer oesophagialen Temperatursonde, eines Pulsoxymeters, eines invasiven arteriellen Blutdruckmessers in Form eines Ohrkatheters und eines EKGs überwacht und dokumentiert.

Das Operationsfeld wurde standardmässig mit Seife (Hibiscrub®, Regent Medical, Irlam, Manchester, Grossbritannien) gewaschen und mit 100%igem Alkohol und mit Chlorhexidin (Hibitane® Tinktur, SSL Healthcare Schweiz AG, Reinach, Schweiz) desinfiziert.

Der Hautschnitt wurde mit einem Skalpell dorsal der Crista iliaca gesetzt und ca. 3 cm nach cranial und 10 cm nach caudal, parallel zur Längsachse des Ileums, fortgesetzt. Die Fascia pelvina wurde durchtrennt und dann stumpf in die Tiefe zwischen den Muskelbäuchen des Musculus tensor faciae latae und des Musculus gluteus medius präpariert. Die Ursprungsfasern des Musculus gluteus medius, des Musculus gluteus profundus und des Musculus tensor faciae latae wurden von der Crista iliaca abgetrennt. Mithilfe eines Raspatoriums wurde die Crista iliaca vom Weichteilgewebe inklusive Knorpel und Periost freigelegt. Danach wurden die Implantatlöcher mittels einer Bohrschablone auf der Linea glutea gesetzt (Abb. 9).

Die Bohrungen (Bohrer von Straumann AG, Basel, Schweiz) erfolgten nach folgendem Schema (Tab.2):

Schritt	Bohrer	Bohrdurch- messer (mm)	Bohrtiefe (mm)	Geschwindig- keit (rpm)
1	Pilotbohrer	2,2	10	800
2	Pilotbohrer	2,8	10	800
3	Spiralbohrer	3,5	10	800

Tab.2: Die Daten der zum Bohren verwendeten Bohrer sind aufgeführt.

Um den Knochen vor Überhitzung zu schützen, erfolgte währenddessen die Kühlung mit steriler isotonischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz). Das Eindrehen der Implantate erfolgte per Hand mit einem Eindrehinstrument und einer Drehmomentratsche (Straumann AG, Basel, Schweiz) mit etwa 35 Ncm (Abb. 10). Der OP-Verlauf wurde fotografisch festgehalten (Nikon Digital Camera D5000, © 2009 Nikon Corporation). Nach dem erfolgreichen Einsetzen der Implantate wurde die Glutealmuskulatur

repositioniert und deren Sehnen an der Christa iliaca mit resorbierbarem Faden (Polyglactin; Vicryl 2-0; Johnson & Johnson Int., Brüssel, Belgien) befestigt. Die Fascia pelvina und die Subcutis wurden mit einer fortlaufenden Naht mit resorbierbarem Faden (Polyglactin; Vicryl 2-0; Johnson & Johnson Int., Brüssel, Belgien) adaptiert. Der Hautverschluss erfolgte mittels Drahtklammern. Die Wunde wurde mit einer Gaze abgedeckt, welche ebenfalls mit Drahtklammern an der Haut fixiert wurde. Danach wurde das Schaf über die ventrale Lage auf die kontralaterale Seite gedreht und die Operation wurde auf der anderen Seite analog wiederholt.

Die Schafe bekamen eine projektbezogene Ohrmarke (01.xx) eingezogen und zur eindeutigen Identifikation einen Mikrochip (DATAMARS, RF-Identification Technology, Bedano-Lugano, Schweiz) subcutan in die linke Halsseite eingesetzt.

3.4.3 Postoperative Versorgung

Nach dem Extubieren wurde das Schaf in eine mit Sägespänen eingestreute, ruhige Box gebracht und solange von einem Tierarzt betreut, bis es selbstständig stehen konnte. Dem Tier wurde sofort Heu angeboten und es hatte freien Zugang zu Wasser. Die analgetische Versorgung erfolgte am Operationstag durch Buphrenorphin (0,02 mg/kg KGW i.v.; Temgesic®, Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz), welches 4-mal alle vier Stunden verabreicht wurde. Die antiphlogistische und analgetische Versorgung erfolgte über weitere drei Tage alle 24 Stunden mit Carprofen (4 mg/kg KGW i.v.; Rimadyl®, Pfizer AG, Zürich, Schweiz) über den intravenösen Venenkatheter. Des Weiteren wurde alle 12 Stunden Benzylpenicillin (30'000 I.E./kg KGW i.v.; Penicillin natrium Streuli ad us. Vet., Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) und alle 24 Stunden Gentamicin (4 mg/kg KGW i.v.; Vetagent®, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) über die ersten drei Tage post operationem über den Venenverweilkatheter zur antibiotischen Versorgung gespritzt. Wenn ein Tier sich den Katheter vorzeitig selbst gezogen hatte, wurde dieser neu geschoben.

Während dieser ersten drei Tage erfolgten eine tägliche Wundkontrolle und eine Überprüfung des Allgemeinbefindens. Am vierten Tag nach der Operation wurde der Katheter gezogen und die Gaze, die der Wundabdeckung diente, entfernt. Die Drahtklammern wurden 14 Tage nach der Operation entfernt. Die Schafe verblieben bis zur Schlachtung am Tierspital und wurden einer täglichen tierärztlichen Kontrolle unterzogen.

Aufgrund einer Nahtdehiszenz der OP-Wunde auf der rechten Seite musste das Schaf 01.02 am zweiten Tag post OP erneut operiert werden. Während der OP wurden die Klammern entfernt und die Wundränder umschnitten. Es erfolgte eine Kürettage mit einem scharfen Löffel. Die Wunde wurde mit 2 Litern Ringer-Laktat-Lösung (Ringer-Lactat, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz), welcher Benzylpenicillin (30'000 I.E./kg KGW i.v., Penicillin natrium Streuli ad us. Vet., Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) zu gemischt wurde, und mit Wundspüllösung (Lavasorb®, Fresenius Kabi, Stans, Schweiz) gespült. Danach erfolgte eine Adaptation der Fascia pelvina und der Subcutis mit einer fortlaufenden Naht mit resorbierbaren Faden (Polysorb; Draided Lactomer, 3.5 Metric; Johnson & Johnson Int., Brüssel, Belgien). Die Cutis wurde mit Einzelheften und nicht-resorbierbaren Faden (Supramid® 2-0, B. Braun, Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) verschlossen. Dem Schaf 01.02 wurden an diesem Tag 3-mal alle vier Stunden Buphrenorphin (0,02 mg/kg KGW i.v.; Temgesic®, Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz) verabreicht und die postoperative medikamentöse Versorgung um zwei Tage verlängert.

3.4.4 Fluoreszenzmarkierung

Allen Tieren wurde zur polychromen Fluoreszenzmarkierung am 11. Tag post OP Calceingrün (1 ml/kg KGW s.c.; Fluka AG, Buchs, Schweiz) subcutan gespritzt. Die Schafe der 8-Wochen-Gruppe erhielten ausserdem am 28. Tag post OP Xylenol-Orange (1 ml/kg KGW s.c.; Fluka AG, Buchs, Schweiz) und drei Tage vor der Schlachtung Oxytetracyclin (20 mg/kg KGW s.c.;

Engemycin® 10%, Intervet ad us. Vet., Veterinaria AG, Freienbach, Schweiz) zur dynamischen Darstellung des neu gebildeten Knochens.

3.5 Probenentnahme und –beurteilung

3.5.1 Schlachtung

Nach zwei bzw. acht Wochen wurden die Versuchstiere geschlachtet, dazu wurden die Schafe in die zum Tierspital gehörende Schlachthalle transportiert. Nach dem Setzen des Bolzenschusses wurden die Tiere entblutet, enthäutet und ausgenommen. Der Beckenknochen wurde frei präpariert und vom Tier gelöst (Abb. 11). Um die Implantate freizulegen, wurde die Muskulatur mit einem Skalpell von den Beckenschaufeln entfernt. Nach adspektorischer und palpatorischer Untersuchung der Implantate wurde der Knochen mit den Implantaten in den Beckenschaufeln mit einer Digitalkamera (Nikon Digital Camera D5000, © 2009 Nikon Corporation) fotografiert (Abb. 12 - 14). Anschliessend wurden von den isolierten Ossa ilii Röntgenaufnahmen (Faxitron X-Ray System, Hewlett&Packard, Kodak X-OMAT MA Film, Kodak, Frankreich) in dorsoventraler (Abb. 17) und laterolateraler (Abb. 18) Ebene angefertigt. Mit einer Bandsäge (Stryker® Instruments, Michigan, USA) wurden die Beckenschaufeln in ca. 1,5 x 1,5 cm grosse Würfel gesägt, die je ein Implantat enthielten (Abb. 16). Die Knochenwürfel der rechten Beckenhälfte waren alle für einen „Removal Torque Test“ bestimmt, die Proben der linken Beckenhälfte von Position 1 bis Position 6 waren für die Histologie vorgesehen und die Implantate in Position 7, 8 und 9 gingen ebenfalls in den „Removal Torque Test“. Um Verwechslungen vorzubeugen, wurden die Proben, die für die Histologie bestimmt waren, in beschriftete Gläschen mit 40%igem Alkohol sortiert. Die Implantat-Knochenblöcke, welche für den Torque Test vorgesehen waren, wurden in mit steriler Kochsalzlösung (NaCl 0,9%, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) getränkte Gaze gewickelt, in beschriftete Plastiktüten luftdicht verpackt und kühl gelagert. Am nächsten Morgen wurden die Proben zum ARTORG-Center, Institut für Chirurgische Technologien und Biomechanik,

nach Bern gebracht. Dort wurde mit dem „Removal Torque Tests“ das Drehmoment bestimmt, welches benötigt wird, um das Implantat aus den Knochen zu lösen.

Die Proben, welche für die Histologie bestimmt waren, wurden in einer aufsteigenden Alkoholreihe (40%–100%; Ethanol KA, Kantonsapotheke Zürich, Schweiz) dehydriert. Als die Proben im 70%igen Alkohol waren, wurden die Implantat-Knochenblöcke mit einer speziellen Apparatur und einer Bandsäge (Stryker® Instruments, Michigan, USA) in Achse zum Implantat gesägt. Diese Schnittfläche diente als Grundlage für den späteren Längsschnitt durch das Implantat. Nachdem die Alkoholreihe beendet war, wurden die Proben für vier Tage unter Vakuum in Xylol (Xylol KA, Kantonsapotheke Zürich, Schweiz) gelegt, um die restliche Luft zu entziehen. Danach wurden die Proben für eine Woche mit Methylmethacryatlösung (MMA) durchtränkt und nochmals unter Vakuum gesetzt. Nach sieben Tagen wurden die Implantat-Knochenwürfel eingebettet. Die Schnittfläche, welche parallel zur Implantatachse geschnitten wurde, lag dabei unten auf. Nachdem das MMA ausgehärtet war, wurden die Probenblöcke mit einer Innenlochsäge (Leica® SP1600, Leica Instruments GmbH, Deutschland) geschnitten. Der erste Schnitt wurde etwa im Mittelpunkt der Schraube gesetzt und damit die Kappe entfernt. Danach wurden in zwei weiteren Schnitten ein Dickschnitt (400–500 µm) und ein Fluoreszenzschnitt (300–400 µm) parallel zur Längsachse des Implantates angefertigt. Von den Dickschnitten wurde eine Mikroradiographie (Faxitron X-Ray System, Hewlett&Packard, Kodak X-OMAT MA Film, Kodak, Frankreich) erstellt (Abb. 23, 24). Die Fluoreszenzschnitte wurden auf einen Glasobjektträger aufgebracht und bis zu ihrer Auswertung unter dem Fluoreszenzmikroskop mithilfe von Aluminiumfolie vor Licht geschützt gelagert. Die Dickschnitte wurden auf einen aus opalem Acrylglas gefertigten Objektträger (Arcopal PMMA Opal, Maag Technik, Dübendorf, Schweiz) geklebt und auf eine Dicke von 30–40 µm mit einer Schleifmaschine

(Struers®Planopol-V, Merck) geschliffen. Danach wurden die Dickschnitte mit Toluidinblau (Abb. 27, 28) oberflächengefärbt.

Die Beurteilung der Dickschnitte erfolgte mittels eines Makroskops (Leica® Z6 APO A, Leicamicrosystems, Glattbrugg, Schweiz) und aufgesetzter Digitalkamera (Leica® DFC 420 C). Dazu wurde jeweils eine Übersichtsaufnahme mit einer Vergrößerung von $0,5 \times 10,4$ angefertigt und zwei Einzelaufnahmen (Schraubenkopf und Schraubengewinde) mit einer Vergrößerung von $1,0 \times 8,5$.

3.5.2 Histologie

Die Auswertung des „bone to implant contact“ (BIC) erfolgte bei den Implantaten 1 bis 4 durch Messung mittels einer spezialisierten Software (Imagic ImageAccess, Version: 10 Release 10,2; © 1992-2010 Imagic Bildverarbeitung AG, Glattbrugg, Schweiz). Dazu wurde einmal die Gesamtlänge des Implantates ausgemessen und dann das Implantat in verschiedene Sektoren eingeteilt. So ergaben sich auf der einen Implantatseite die Kortex als ein Abschnitt und die Sektoren 1 bis 4, jeweils von Windungsspitze zu Windungsspitze. Auf der anderen Seite des Implantates stellte die Kortex wieder einen Extrabereich und die Sektoren 1 bis 3 dar. Ausserdem wurde die Implantatsspitze extra vermessen. Aus der Summe der einzelnen Kettenlängen pro Sektor ergab sich der BIC für den jeweiligen Sektor und aus der Summe der Gesamt-BIC für das Implantat. Mithilfe der Gesamtlänge des Implantates und der Ergebnisse der Ketten aus allen Sektoren konnte der prozentuale Anteil des BICs im Verhältnis zum Implantat bestimmt werden.

Bei den Implantaten 5 und 6 konnte diese Messmethode aufgrund der zerklüfteten Makrostruktur der Oberfläche nicht angewendet werden. Hier erfolgte die Bestimmung des BIC semiquantitativ durch Schätzen. Auch hier wurde eine Einteilung in verschiedene Abschnitte vorgenommen. So ergaben sich pro Seite jeweils die Kortex und vier Sektoren. Die Implantatsspitze wurde

extra ausgewertet. An drei aufeinanderfolgenden Tagen wurde der BIC für jeden Sektor einmal geschätzt und aus den drei Werten dann der Mittelwert bestimmt und dieser als der BIC für den jeweiligen Sektor und das entsprechende Implantat erachtet.

3.5.3 Histomorphometrie

Zur Bestimmung des Verhältnisses von alten zu neuen Knochen wurden pro Implantatseite je vier Bereiche festgelegt. Jeweils ein implantatnaher und ein implantatferner (surrounding) Bereich und je ein Abschnitt in der Kortex und einer in der Spongiosa.

Die eingezogenen Dickschnitte wurden dazu mit einem Bildbearbeitungsprogramm (Adobe Photoshop Elements 8) weiter bearbeitet. Dazu wurden vorher für die jeweiligen Abschnitte standardisierte Grössen festgelegt, so wurde für den Kortexbereich eine Grösse von 10,6 cm x 2,6 cm bestimmt und für den Spongiosabereich ein Abschnitt von 28,6 cm x 2,6 cm. Die Färbung der verschiedenen Gewebe (Abb. 29, 30) wurde wie folgt vorgenommen:

Alte Knochenmatrix:	cyanblau
Neue Knochenmatrix:	waldgrün
Implantat/ Rest:	beige
Knochenmark:	pink
Hintergrund:	schwarz

Der prozentuale Anteil dieser Strukturen wurde mithilfe der Software Leica®QWin errechnet.

3.5.4 Fluoreszenz

Die Fluoreszenzschnitte wurden in den Computer mit einem Fluoreszenzmikroskop (LEICA® DM6000 B TL(BF+)) eingezogen. Von jedem Implantat wurde eine Übersichtsaufnahme mit 1,25-facher Vergrößerung angefertigt. Die Calceingrün-Färbung (Filter L5) wurde bei allen Versuchstieren

zur Darstellung von regenerativen Prozessen im Knochen zwei Wochen post OP verwendet (Abb. 25). Bei der 8-Wochen-Gruppe wurde die Knochenstärkung nach vier Wochen mit Xylenolorange (Filter N3) und in der achten Woche post OP mit Oxytetracyclin (Filter D) dargestellt (Abb. 26).

3.6 Removal-Torque-Test

Die Implantat-Knochenproben wurden einzeln in Gips eingebettet (Abb. 19, 20). Nachdem die Gipsmasse ausgehärtet war, wurden die Gips-Probenblöcke zum Kühlen auf Eis gelegt. Auf den Implantatkopf wurde das Ausdreheinstrument befestigt und dieses mit einer am Flansch einer servohydraulischen Testmaschine (MTS Mini Bionix 858; MTS Systems Corporation, Eden Prairie, USA) befestigten Halterung montiert (Abb. 21). Dadurch wurde die Möglichkeit einer freien Verschiebung in axialer Richtung gewährleistet. Der gesamte Zementkomplex wurde in eine vorgefertigte Aluminiumform abgesenkt und mit einer 60°C heißen flüssigen Legierung (Ostalloy 117; Metallum AG Pratteln, Schweiz) fixiert. Durch diese Befestigung wurde sichergestellt, dass die Messung nicht durch Scherkräfte verfälscht wurde und das Ausdreheinstrument sich während des gesamten Messvorganges in Achse zum Implantat befand. Nachdem die Metalllegierung ausgehärtet war, wurde der Test durchgeführt (Abb. 22). Das Drehmoment wurde in Ncm bestimmt, dazu wurden die Implantate in einem Winkel von bis zu ca. 10 Grad gedreht. Mit einem Computerprogramm (MATLAB *R2008) wurden die Daten gefiltert, mit Excel bearbeitet und sowohl das Ausdrehmoment in Nmm als auch die Steifigkeit in Nmm/° berechnet.

3.7 Statistik

Die Resultate wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS (Version 19.0 für Macintosh, Chicago, Illinois) auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft. Unter Verwendung einer faktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) wurden die Befunde der deskriptiven Statistik und die Gesamtunterschiede erfasst, während die individuellen Unterschiede mit Post-Hoc-Tests nach Bonferroni

ermittelt wurden. Für die histologische und histomorphometrische Auswertung wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Bei der biomechanischen Evaluation wurde ein p-Wert $\leq 0,001$ angenommen.

4 Resultate

4.1 Operation und postoperative Phase

Alle sechs Schafe konnten am festgelegten Termin operiert werden und überstanden den Eingriff ohne Zwischenfälle. Die 108 Implantate liessen sich alle leicht eindrehen. Bei Schaf 01.01 musste auf der rechten Seite der Implantattyp 4 in Position 7 wieder herausgedreht und das Bohrloch neu aufbereitet werden. Bei Tier 01.02 musste auf der linken Seite der Implantattyp 3 in Position 3 wieder heraus- und neu eingedreht werden, da eine Achsenabweichung vorlag. Bei Schaf 01.03 wurde das Bohrloch auf der linken Seite für den Implantattyp 1 in der ersten Position nachbearbeitet.

Die Aufwachphase verlief ohne Probleme und fast alle Tiere konnten innerhalb weniger Stunden nach der Operation wieder vollständig allein stehen und gehen. Schaf 01.02 wies nach dem Eingriff eine Steifheit und Lahmheit in den Hintergliedmassen auf. Es bestand der Verdacht einer Beckenfraktur der rechten Seite, welche röntgenologisch ausgeschlossen werden konnte. Es handelte sich um das Schaf, welches am zweiten Tag post OP wegen der Nahtdehiszenz der rechten Operationswunde nachoperiert werden musste. Bei den restlichen Schafen verheilten die Wunden komplikationslos.

Alle Tiere konnten termingerecht nach zwei beziehungsweise acht Wochen geschlachtet werden.

4.2 Makroskopische und radiologische Resultate

Unmittelbar nach der Schlachtung erfolgte die Präparation der Beckenknochen mit anschliessend makroskopischer adspektorischer Untersuchung. Alle Tiere der 2-Wochen-Gruppe wiesen grossflächige periimplantäre Hämatome auf. Die Implantate der Schafe der 8-Wochen-Gruppe waren teilweise im Schulterbereich des Implantates von einer stabilen Schicht Ersatzknochens eingescheldet. Dies konnte besonders bei Schaf 01.03 bei den Positionen 1 bis 4 beobachtet werden. Bei allen Schafen konnten die üblichen

Wundheilungsprozesse beobachtet, jedoch keine pathologischen Abweichungen gefunden werden.

Bei Schaf 01.05 war der apikale Anteil des Implantattyps 2 in Position 8 auf der linken Seite durch die Gegenkortikalis durchgebrochen (Abb. 15).

Mittels Röntgenaufnahmen des isolierten Beckenknochens wurde die Integrität der Implantate beurteilt. Es konnten bei keinem Tier Frakturen oder lytische Vorgänge diagnostiziert werden und alle Implantate können aus radiologischer und klinischer Sicht als osseointegriert erachtet werden.

Während des Sägens der Knochen in die einzelnen Implantat-Knochen-Blöcke wurden insgesamt sieben Implantate mit der Bandsäge leicht angeschnitten. Alle diese Implantate gingen in den Torque-Test.

4.3 Mikroradiographische Resultate

Die in den Mikroradiographien veranschaulichten Knochenstrukturen entsprachen der mit Toluidinblau gefärbten Knochendichte der histologischen Dickschnitte und da die Mikroradiographien vor allem der lückenlosen Dokumentation dienten, wurden diese nicht gesondert ausgewertet.

4.4 Histologische Auswertung der Dickschnitte

4.4.1 Qualitative Beurteilung der Dickschnitte

Die Implantate in den Positionen 1 bis 6 der linken Beckenhälfte gingen in die Histologie, so dass jeweils ein Implantat der sechs verschiedenen Implantattypen pro Schaf (total n=36) zur histologischen Auswertung herangezogen wurde. Da alle Präparate dem gleichen Aufbereitungsprozessunterlagen und im Längsschnitt des Implantates gesägt wurden, war eine standardisierte Evaluation sehr gut möglich.

Die histologische Auswertung bestätigte die Befunde der Radiologie, dass keinerlei Hinweise auf entzündliche oder lytische Prozesse vorlagen und alle Implantate zum Zeitpunkt der Schlachtung gut osseointegriert waren.

In den mit Toluidinblau angefärbten Dickschnitten wurde neu gebildeter Knochen dunkelblau dargestellt. Bei allen Schnitten war sichtbar, dass sich neuer Knochen um die Implantate gebildet hatte. In einigen Bereichen, vor allem im Kortextbereich, hatte sich der Knochen durch Sägen vom Implantat wieder etwas gelöst, was aber leicht als Artefakt identifiziert werden konnte. Die Kortextdicke nahm von Position 1 zu Position 9 ab.

Bei allen Implantaten war das standardisierte Bohrloch ca. 1 mm tiefer als die Implantatlänge, was eine geringere Knochenanlagerung im Bereich der Implantatspitze, besonders bei der 2-Wochen-Gruppe zur Folge hatte. Bei den Tieren dieser Gruppe waren besonders im Bereich der Implantatspitze Knochensplitter sichtbar, die sich bei den 8-Wochen-Tieren bereits reorganisiert hatten.

4.4.2 Beurteilung des BIC

Auf Grund des unterschiedlichen Makrodesigns der Implantattypen 1-4 gegenüber den Implantattypen 5 und 6, erfolgte zunächst eine separate Betrachtung innerhalb des jeweiligen Designs. Die Beurteilung des BIC erfolgte bei den Implantaten 1 bis 4 durch Computer-Messung. Bei der Betrachtung der Gesamt-BIC-Werte (Tabelle 3; Diagramm 1) hatte Implantat 1 zu beiden Versuchszeitpunkten den geringsten BIC (2w: $20 \pm 11,50\%$; 8w: $25 \pm 4,62\%$). Implantat 1 wies ausserdem die geringste Zuwachsrate (5%) innerhalb der beiden betrachteten Zeiträume auf.

Implantat 2 erreichte nach zwei Wochen einen BIC-Wert von $43,67 \pm 12,22\%$ und hatte damit den zweitniedrigsten Wert in dieser Versuchsreihe. Nach acht Wochen wies Implantat 2 einen Wert von $53,33 \pm 8,97\%$.

Implantat 3 zeigte nach 8 Wochen einen niedrigeren Wert ($35 \pm 8,39\%$) als nach zwei Wochen ($45 \pm 7,77\%$).

Implantat 4 erreichte sowohl in der 2- als auch 8-Wochen-Gruppe den höchsten BIC-Wert (2w: $47 \pm 4,51\%$; 8w: $62 \pm 4,93\%$).

Beim Post-Hoc-Test nach Bonferroni ($p \leq 0,05$) war in der 2-Wochen-Gruppe zwischen Implantat 1 und Implantat 2 kein signifikanter Unterschied ($p = 0,098$) vorhanden. In der 8-Wochen-Gruppe konnten sowohl zwischen Implantat 1 und 2 ($p = 0,023$), als auch zwischen den Implantaten 3 und 4 Signifikanzen ($p = 0,039$) festgestellt werden. Ausserdem war der BIC bei Implantat 4 nach acht Wochen signifikant höher im Verhältnis zu Implantat 1 zu beiden Versuchszeitpunkten (2w: $p = 0,000$; 8w: $p = 0,002$) und zu Implantat 3 nach 8 Wochen ($p=0,039$).

Bei der Betrachtung der einzelnen Abschnitte der Implantate (Tabelle 5) wurde deutlich, dass es im Kortextbereich in allen Fällen zu einer Abnahme der Werte kam (Diagramm 3) während in den Abschnitten Spongiosa (Diagramm 5) und Spitze (Diagramm 7) eine Erhöhung der BIC-Werte erzielt wurde. Einzig bei Implantat 3 kam es zu einer Abnahme des BICs in der Spongiosa. Beim statistischen Vergleich ($p \leq 0,05$) der Kortices der einzelnen Implantate gegeneinander konnten in beiden Versuchsgruppen keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden. Auch bei der Evaluation der einzelnen Spitzenabschnitte gegeneinander konnten beim Post-hoc-Test nach Bonferroni ($p \leq 0,05$) keine Signifikanzen ermittelt werden. Bei der gegenüberstellenden Betrachtung des spongiösen Knochens war Implantat 1 nach zwei Wochen beim Post-hoc-Test nach Bonferroni signifikant niedriger als Implantat 3 ($p = 0,038$) und 4 ($p = 0,048$) nach zwei Wochen. In der 8-Wochen-Gruppe waren signifikante Unterschiede zwischen den Implantaten 1 und 2 ($p = 0,010$) sowie zwischen Implantat 1 und Implantat 4 ($p = 0,001$) festzustellen. Ausserdem war Implantat 4 nach acht Wochen signifikant höher als Implantat 3 nach acht Wochen ($p = 0,14$).

Die Bestimmung des BIC bei den Implantaten 5 und 6 erfolgte aufgrund des zerklüfteten Makrodesigns durch Schätzen der Kontaktlinie zwischen Knochen und Implantat für die einzelnen Abschnitte und werden deswegen gesondert aufgeführt (Tabelle 4; Diagramm 2). Dabei kamen beide Implantate sowohl in

der 2-, als auch in der 8-Wochen-Gruppe auf sehr ähnliche Ergebnisse (zwei Wochen: Implantat 5: $20 \pm 5,18\%$; Implantat 6: $20 \pm 3,46\%$ und acht Wochen: Implantat 5: $44 \pm 9,69\%$; Implantat 6: $49 \pm 9,32\%$). Bei beiden Implantaten verdoppelten sich die Werte innerhalb der beiden Versuchsgruppen. Damit waren zwischen den 2- und den 8-Wochen-Implantaten signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) zu erkennen.

Bei der Betrachtung der einzelnen Implantatabschnitte wurde festgestellt, dass es in allen drei Bereichen zu einer Zunahme des BIC kam (Diagramme 4, 6, 8).

Bei der statistischen Evaluation der einzelnen Bereiche, bei der ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ festgelegt wurde, waren sowohl beim Vergleich der Kortices der beiden Implantate gegeneinander als auch bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse der Apexbereiche keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Beim Vergleich der spongiösen Anteile dieser zwei Implantate wurde deutlich, dass beide Implantate nach acht Wochen signifikant höhere BIC-Werte erzielten als nach zwei Wochen (L5-2w – L5-8w: $p = 0,005$; L5-2w – L6-8w: $p = 0,002$; L6-2w – L5-8w: $p = 0,003$; L6-2w – L6-8w: $p = 0,001$).

Beim Vergleich der prozentualen BIC-Werte aller Implantate untereinander wurde deutlich, dass die Implantate 1, 5 und 6 nach zwei Wochen ähnliche Ergebnisse erzielten (Implantat 1: $20,33 \pm 11,50\%$; Implantat 5: $20,48 \pm 5,18\%$; Implantat 6: $19,67 \pm 3,46\%$). Damit lagen die Werte deutlich unter denen von Implantat 2 ($43,67 \pm 12,22\%$), Implantat 3 ($45,33 \pm 7,77\%$) und von Implantat 4 ($46,67 \pm 4,51\%$) nach zwei Wochen. Implantat 6 ($19,67 \pm 3,46\%$) hatte in der 2-Wochen-Gruppe den niedrigsten Wert und Implantat 4 ($46,67 \pm 4,51\%$) den höchsten prozentualen Anteil beim BIC. Nach acht Wochen hatte Implantat 1 ($25,33 \pm 4,62\%$) den niedrigsten Wert und Implantat 4 ($61,67 \pm 4,93\%$) den höchsten BIC.

4.5 Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte

In der vergleichenden Betrachtung zwischen der 2- und 8-Wochengruppe (Diagramme 9, 10) war ein prozentualer Zuwachs der neuen Matrix (Tabelle 6; Diagramme 11, 27) bei den Implantaten 1, 2, 5 und 6 zu verzeichnen. Bei den Implantaten 1 (5,5%) und 6 (7,4%) war der grösste Zuwachs bei der neuen Matrix auszumachen. Implantat 2 hatte sowohl nach zwei ($14,19 \pm 9,13\%$), als auch nach acht Wochen ($18,06 \pm 18,25\%$) den höchsten Wert für neu gebildeten Knochen. In der 2-Wochengruppe wies Implantat 5 den niedrigsten Wert ($8,52 \pm 8,94\%$) für neuen Knochen auf. In der 8-Wochengruppe war Implantat 4 ($9,88 \pm 9,44\%$) das Implantat mit dem niedrigsten prozentualen Anteil an neuer Matrix. Bei der neuen Matrix sind keine signifikanten Unterschiede auszumachen.

Bei der alten Matrix (Tabelle 7; Diagramm 28) war bei fast allen Implantaten, ausser bei Implantat 1 eine Zunahme zu beobachten. Bei der alten Knochensubstanz wies Implantat 1 nach zwei Wochen ($39,24 \pm 24,93\%$) den höchsten prozentualen Anteil auf und in der 8-Wochengruppe war Implantat 4 ($60,72 \pm 14,44\%$) das Implantat mit den höchsten Wert für alte Matrix. Bei Implantat 2 war die grösste prozentuale Steigerung der alten Matrix (16,05%) festzustellen. Den niedrigsten Wert in der 2-Wochen-Gruppe erzielte Implantat 2 ($39,24 \pm 24,94\%$), in der zweiten Versuchsreihe war es Implantat 6 ($48,91 \pm 19,91\%$). Nach dem Post-Hoc-Test nach Bonferroni ($p \leq 0,05$) liessen sich zwischen Implantat 2 nach zwei Wochen und Implantat 4 nach acht Wochen signifikante Unterschiede ausmachen.

Bei der Beurteilung des Bindegewebes (Tabelle 8; Diagramm 29) kam es bei allen Implantaten zu einer Abnahme nach acht Wochen. Das Bindegewebe war im Verlauf des Versuches immer weiter abnehmend und Implantat 6 war nach beiden Betrachtungszeiträumen das Implantat mit den höchsten Anteil an Bindegewebe (2w: $48,14 \pm 14,36\%$; 8w: $33,50 \pm 15,39\%$). Den geringsten Anteil an Bindegewebe zeigte in der 2-Wochen-Gruppe Implantat 1 ($33,93 \pm 21,59\%$), in der 8-Wochen-Gruppe war es Implantat 2 ($26,66 \pm 13,93\%$). Die grössten

Veränderungen beim Bindegewebe waren bei Implantat 2 (19,91%) und 6 (14,64%) zu beobachten. Die statistische Beurteilung des Bindegewebes zeigte, dass nach dem Post-Hoc-Test nach Bonferroni Implantat 2 nach zwei Wochen signifikant höher war als dieses Implantat nach acht Wochen ($p \leq 0,05$).

Bei der gegenüberstellenden Untersuchung von Kortex und Spongiosa wurde deutlich, dass die neue Matrix (Tabelle 9; Diagramme 12, 13, 30) bei den Implantaten 1, 2, 5 und 6 im kortikalen Bereich zunehmend war. Im spongiösen Abschnitt war bei allen Implantaten eine Zunahme des neuen Knochengewebes zu erkennen. So wiesen Implantat 1 (Kortex: 7,58%; Spongiosa: 3,41%) und Implantat 6 (Kortex: 7,93%; Spongiosa: 5,26%) die grössten Zunahmen für die neue Matrix in beiden Bereichen auf. Im Kortexbereich war Implantat 2 in beiden Versuchsgruppen das Implantat mit den höchsten Werten (2w: $14,00 \pm 9,98\%$; 8w: $20,55 \pm 17,98\%$). Nach zwei Wochen erzielte Implantat 1 den niedrigsten Wert für neu gebildeten Knochen im Kortex ($7,65 \pm 6,64\%$). Nach acht Wochen erreichte Implantat 4 ($9,68 \pm 9,54\%$) den niedrigsten Wert für neue Matrix im kortikalen Abschnitt. Im Spongiosabereich war Implantat 5 immer mit den niedrigsten Ergebnissen auszumachen (2w: $7,60 \pm 6,03\%$; 8w: $9,04 \pm 7,24\%$). Bei der 2-Wochen-Gruppe erzielte Implantat 2 den höchsten Wert ($14,38 \pm 8,65\%$) in der Spongiosa, in der 8-Wochengruppe war es Implantat 6 ($15,73 \pm 14,08\%$). Bei der Betrachtung der neuen Matrix konnten bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ keine Signifikanzen festgestellt werden.

Beim Vergleich der alten Matrix (Tabelle 10; Diagramme 14, 15) zwischen Kortex und Spongiosa wurden im Kortex meist zunehmende Werte gefunden (Ausnahmen: Implantat 1 und 3 abnehmend). Insgesamt war zu sehen, dass nach zwei Wochen die Kortex wesentlich höhere Werte für alten Knochen erzielte als die Spongiosa. Nach acht Wochen wurde die Differenz zwischen beiden Abschnitten kleiner, aber im Kortex waren immer noch höhere Werte zu beobachten. So war auch eine signifikante Tendenz zu erkennen, dass die alte

Knochenmatrix im Kortex signifikant höher ($p \leq 0,05$) war als die der Spongiosa.

Bei der Betrachtung des Bindegewebes (Tabelle 11; Diagramme 16, 17) wurde deutlich, dass die meisten Implantate im Kortexbereich an Bindegewebe verlieren, ausser Implantat 1 und 3, welche prozentual dazugewinnen. Grundsätzlich war der Anteil an Bindegewebe in der Kortex in beiden Versuchsgruppen immer geringer als in der Spongiosa.

Bei der Gegenüberstellung von Interface und Umgebung wird deutlich, dass die neue Matrix (Tabelle 12; Diagramme 18, 19, 31) in beiden Bereichen meist zunahm. Im Interface erreichten alle Implantate einen höheren prozentualen Anteil nach acht Wochen im Vergleich zu den 2-Wochen-Implantaten (Ausnahme: Implantat 4). Die grösste Steigerung für neues Knochengewebe im Interface war bei Implantat 1 (6,8%), Implantat 2 (7,0%) und bei Implantat 6 (7,28%) zu verzeichnen. Im implantatnahen Bereich erzielte Implantat 1 das niedrigste ($13,10 \pm 6,77\%$) und Implantat 2 das höchste ($21,42 \pm 6,81\%$) Ergebnis für neue Matrix nach zwei Wochen. In der 8-Wochen-Gruppe war Implantat 4 ($16,92 \pm 8,32\%$) im implantatnahen Bereich das Implantat mit den niedrigsten Werten und Implantat 2 ($28,42 \pm 19,83\%$) das Implantat mit dem höchsten Anteil an neu gebildeten Knochen. In der Umgebung erzielte Implantat 3 (2w: $11,91 \pm 19,45\%$; 8w: $5,24 \pm 3,70\%$) nach acht Wochen einen geringeren Wert für neuen Knochen. Alle anderen Implantate hatten nach acht Wochen höhere Ergebnisse. Bei Implantat 6 erfolgte die grösste Steigerung des prozentualen Anteils (5,91%) an neuer Knochensubstanz im implantatfernen Bereich. In der 2-Wochen-Gruppe erreichte Implantat 4 ($2,82 \pm 3,57\%$) den niedrigsten und Implantat 3 ($11,91 \pm 19,45\%$) den höchsten Wert in der Umgebung für neue Matrix. Nach acht Wochen erzielte in der Umgebung Implantat 1 ($12,04 \pm 13,71\%$) den höchsten Wert für neue Matrix. Implantat 4 erlangte in der 8-Wochen-Gruppe den niedrigsten Wert für neuen Knochen im implantatfernen Bereich ($2,84 \pm 2,96\%$). Im implantatnahen Bereich war der prozentuale Anteil

der neu gebildeten Knochenmatrix in beiden Versuchsgruppen immer höher als im implantatfernen Bereich. In der statistischen Auswertung ($p \leq 0,05$) wurde dieser signifikante Unterschied bestätigt.

In der Beurteilung der alten Matrix (Tabelle 13; Diagramme 20, 21) wurde deutlich, dass der prozentuale Anteil beim Vergleich der 2- und 8-Wochen-Gruppe im Interface und in der Umgebung tendenziell zunimmt. Der Anteil der alten Matrix war in der Umgebung meist höher als im Interface und so konnten zwischen implantatnahen und implantatfernen Bereich signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) nachgewiesen werden.

Das Bindegewebe (Tabelle 14; Diagramme 22, 23) war im Interface und in der Umgebung abnehmend. Nach acht Wochen hatten sich die Ergebnisse bei allen Implantaten einander angenähert. Dementsprechend konnten bei der statistischen Betrachtung mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ kaum signifikante Unterschiede ausgemacht werden.

Abschliessend konnte gezeigt werden, dass die neue Knochenmatrix meist zunimmt, besonders bei den Implantaten 1, 2 und 6. Die alte Knochensubstanz gewann ebenfalls meist dazu, vorwiegend bei den Implantaten 2 und 6. Das Bindegewebe verlor meist an Anteil und dies traf vor allem bei Implantat 2 zu.

4.6 Auswertung der Fluoreszenzschnitte

Bei allen Fluoreszenzschnitten war eine Übereinstimmung der neu gebildeten Knochenstrukturen mit denen der histologischen Dickschnitte festzustellen.

Nach elf Tagen zeigte sich ein klarer Kontrast zwischen alten und neuen Knochenstrukturen (leuchtend hellgrün). Dabei konnte ein deutlicher Zuwachs an neuer Knochenmatrix im spongiösen Teil des Knochens und an der Implantatspitze bei allen Tieren beobachtet werden, während im kortikalen Abschnitt kaum regenerative Vorgänge zu verzeichnen waren. Im Interface lag neu gebildeter Knochen dem Implantat meist direkt an, war aber noch unorganisiert. Die Implantate waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig von Knochenstrukturen umgeben. Der Kortextbereich des

Implantates war meist von alter Knochenmatrix umhüllt. Während bei den Implantaten 5 und 6 nach elf Tagen bereits leuchtend hellgrüne Knochenstrukturen im kortikalen Abschnitt festzustellen waren.

Nach vier Wochen (neue Knochenmatrix hellrot) war dann bei allen Implantaten eine beginnende Knochenneubildung in der Kortex zu verzeichnen. Ausserdem waren im Interface und im Apexbereich anhand hellroter Knochenstrukturen immer noch starke Zubildungen zu erkennen. Die Implantate waren zu diesem Augenblick weiter von Knochen umwachsen.

Nach 54 Tagen waren alle Implantate gut integriert. Im Kortex waren weitere Umbildungsprozesse zu verzeichnen. Die Knochenneubildungen im Interface und an der Implantatspitze hatten sich inzwischen strukturiert und es waren kaum noch Zubildungen von neuen Knochen in diesen beiden Bereichen zu erkennen.

Da die Resultate der Fluoreszenzschnitte mit den Ergebnissen des BIC und der histomorphometrischen Auswertung übereinstimmten, wurde auf eine gesonderte Evaluation der Fluoreszenzschnitte verzichtet.

4.7 Auswertung des Removal-Torque-Test

Alle Implantate der rechten Beckenhälfte und die Implantate in den Positionen 7, 8 und 9 der linken Beckenhälfte gingen in den Ausdrehversuch. Die Implantate in den Positionen 1 bis 6 des linken Beckens wurden zur histologischen Auswertung herangezogen. Pro Tier konnten somit jeweils zwei Exemplare vom selben Implantattyp mittels Removal-Torque-Test und jeweils ein Exemplar histologisch analysiert werden. Alle Implantate befanden sich am Tag der Schlachtung im Knochen, so dass alle Implantate den Torque-Test wie geplant durchlaufen konnten (Tabelle 15; Diagramme 26, 32).

Implantat 1 wies in der 2-Wochen-Gruppe den niedrigsten Wert mit $347,13 \pm 106,7$ Nmm auf. Dieses Implantat erreichte mit einem Ergebnis von $198,93 \pm 88,04$ Nmm nach acht Wochen einen noch niedrigeren Messwert als nach zwei Wochen.

Implantat 2 erzielte nach zwei Wochen einen Wert von $677,13 \pm 89,38$ Nmm und erlangte nach acht Wochen mit einem Wert von $730,08 \pm 151,89$ Nmm die geringste Steigerung innerhalb der beiden betrachteten Zeiträume.

Implantat 3 erzielte in der 2- und in der 8-Wochen-Gruppe die zweitniedrigsten Werte (2w: $510,00 \pm 124,87$ Nmm; 8w: $657,55 \pm 187,86$ Nmm).

Implantat 4 wies nach zwei Wochen einen Torque-Wert von $587,40 \pm 111,60$ Nmm auf. Nach acht Wochen betrug der Wert $812,16 \pm 147,28$ Nmm.

Implantat 5 hatte in der 2- und in der 8-Wochen-Gruppe die höchsten Werte (2w: $784,95 \pm 146,75$ Nmm; 8w: $1891,82 \pm 308,44$ Nmm). Dabei kam es bei diesem Implantat auch zur grössten Steigerung (1106,87 Nmm) innerhalb der beiden Versuchsreihen.

Implantat 6 erlangte jeweils die zweithöchsten Ergebnisse (2w: $721,30 \pm 185,53$ Nmm; 8w: $1754,96 \pm 613,39$ Nmm).

Nach zwei Wochen waren die Werte des Ausdrehmoments bei allen Implantaten fast identisch und lagen zwischen $510 \pm 124,87$ Nmm als niedrigster Wert bei Implantat 3 und einem maximalen Mittelwert von $784,95 \pm 146,75$ Nmm bei Implantat 5 (Ausnahme: Implantat 1). Nach acht Wochen waren die Unterschiede deutlicher. Die Implantate 5 und 6 erlangten in der 8-Wochen-Gruppe die höchsten Werte und lagen deutlich über den Messwerten der restlichen Implantate dieses Versuches.

Beim Vergleich der Ergebnisse in Bezug auf die einzelnen Positionen (Tabelle 16; Diagramme 24, 25) wurde deutlich, dass die Implantate in den Positionen 7 bis 9 in beiden Versuchsgruppen fast immer niedrigere Werte verzeichneten.

Statistisch betrachtet waren die Implantate 5 und 6 der 8-Wochen-Gruppe beim Post-hoc-Test nach Bonferroni ($p \leq 0,001$) signifikant höher als die Implantattypen 1-4.

Implantat 1 wies nach acht Wochen im Vergleich zu allen anderen Implantaten in beiden Versuchszeiträumen tendenziell die niedrigsten Torque-Werte auf.

Ausserdem konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Positionen 7, 8 und 9 auf der rechten und der linken Seite festgestellt werden.

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde das osseointegrative Verhalten von sechs verschiedenen dentalen Implantaten untersucht. Die Implantate wiesen verschiedene Makrodesigns und unterschiedliche Arten der Oberflächenbehandlung auf. Als Versuchsmodell diente das Beckenmodell am Schaf. Jedes der sechs Schafe bekam neun Implantate pro Beckenhälfte eingesetzt (Total n=108). Die Schlachtung erfolgte bei drei Schafen nach zwei Wochen und bei drei Schafen nach acht Wochen. Die Ermittlung der Knochenintegration erfolgte zum einem durch die makroskopische Untersuchung unmittelbar nach der Schlachtung, sowie durch einen Removal-Torque-Test, eine Beurteilung der Knochen-Implantat-Kontaktlinie (BIC) und durch eine histomorphometrische Evaluation.

5.1 Versuchsmodell

Eine grosse Anzahl verschiedener Tiermodelle steht im Gebiet der Knochenforschung zur Verfügung (100). Die Übertragbarkeit eines Tiermodells auf die in der Praxis vorhandenen Gegebenheiten entscheidet über dessen Eignung. So ist es das Ziel, die gewonnenen Ergebnisse bei Verwendung eines Tiermodells in die klinische Praxis zu übertragen (112). Damit werden hohe Ansprüche an das ideale Versuchsmodell gestellt. Das gewählte Tiermodell sollte vor allem im Hinblick auf die anatomischen, morphologischen und biomechanischen Eigenschaften des Knochens denen des menschlichen Skeletts möglichst nahe kommen (113). Darüber hinaus sollte es dem 3R-Grundsatz (reduce, replace, refine) reproduzierbar, wirtschaftlich und effizient sein und den ethischen Standards entsprechen (114).

Die am häufigsten verwendeten Tiermodelle im Bereich der experimentellen Implantologie sind Hunde (115-117), Schweine (118-120), Kaninchen (121-123) und Schafe (124-126). So konnte bei der Ermittlung der verschiedenen

Komponenten der Knochenzusammensetzung (Aschegehalt, Hydroxyprolin, Totalprotein und IGF-I) gezeigt werden, dass die Knochen von Hunden und Schweinen denen des Menschen am ähnlichsten sind (112, 127). Bei der Analyse des Knochenremodelling konnte festgestellt werden, dass das Schaf in diesem Punkt dem Menschen sehr ähnlich ist (127). Daher werden in der dentalen Implantologie die Mandibula des Hundes (128) und die Mandibula (129) und Maxilla (130) beim Schwein (Göttinger Mini-Schwein) am häufigsten verwendet (131). Allerdings muss bedacht werden, dass das Knochenremodelling beim Beagle-Hund, als einem Standard-Versuchstier, schneller abläuft als beim Menschen (132). Das Knochenremodelling von Schweinen ist dem des Menschen ähnlicher als das des Hundes (127). Ausserdem stellt bei diesen intraoralen Modellen die Kontamination mit Bakterien der Maulhöhle ein Problem dar und kann zu frühzeitigen Implantatverlusten führen (133-135). Bei Kaninchen erfolgt eine Implantation in den Femur oder in die Tibia (136-138), womit das Risiko der Infektion vermindert wird. Kaninchen sind aufgrund geringer Kosten, einfacher Haltung und Handling gern verwendete Versuchstiere (127). Allerdings eignen sich diese Tiere aufgrund ihrer Knochenzusammensetzung, der Biomechanik und wegen ihrer Körpergrösse nicht um die Bedingungen des menschlichen Kiefers optimal nachzuahmen. Ausserdem beträgt der Remodellierungszyklus des Kaninchens nur ein Drittel von dem des Menschen (127). Des Weiteren lässt sich aufgrund der kleinen Körpergrösse nur eine geringe Anzahl von Implantaten pro Tier einbringen, was eine hohe Anzahl an Versuchstieren erfordert (100).

In dieser Studie wurde das Schaf als Versuchstier unter anderem gewählt, weil mit einer geringen Anzahl an Tieren (n=6) eine relativ grosse Stückzahl an Implantaten (n=108) getestet werden konnte. Somit eignet sich das Beckenmodell gut, weil mit einer geringen Anzahl an Tieren das statistische Minimum erreicht wird (139). Ausserdem ist das Schaf ein dem Menschen phylogenetisch nahestehendes Versuchstier (127, 140). Schafe sind gutmütig,

leicht zu handhaben, relativ günstig im Unterhalt und leicht tiergerecht zu halten (113). Makroskopisch gesehen ähnelt der Schafsknochen dem menschlichen Knochen, mikroskopisch betrachtet gibt es aber einige Unterschiede. So besitzen Schafe Osteone mit einem Durchmesser kleiner als 100 μm und enthalten mindestens zwei zentrale Havers'sche Blutgefässe (127). Die Osteone im Menschenknochen sind grösser, enthalten mehrere Blutgefässe und bilden eine Zementlinie zwischen den benachbarten Lamellen (141). Aufgrund der Veränderungen in der Knochendichte und den mechanischen Eigenschaften der Knochen in verschiedenen Lebensstadien (142), ist es wichtig dass die Versuchstiere ein einheitliches Alter haben.

Das Beckenmodell eignet sich gut für die Testung von Dentalimplantaten, weil die Knochenqualität des Darmbeins es ermöglicht, die Knochenmorphologie und -struktur der menschlichen Kieferknochen gut nachzuahmen (139). Die spongiöse Knochenstruktur im Beckenknochen des Schafes ist mit der im menschlichen Kieferknochen zu vergleichen (114). Die Implantate werden unter sterilen Bedingungen in einen gesunden und damit reaktionslosen Knochen eingesetzt. Dadurch ist eine genaue Bestimmung des osseointegrativen Verhaltens der Implantate ohne eventuelle Störfaktoren möglich (139). Die den Darmbein aufliegenden Musculi glutei sorgen für eine leichte biomechanische Stimulation auf die Implantate, was eine biomechanische Belastung in Form von Druck- und Scherkräften simulieren kann (131, 135). Nachteile des Beckenmodells sind, dass die auf das Implantat einwirkenden Kräfte, die durch das Kauen entstehen, nicht vollständig nachgeahmt werden können. Ein weiterer Nachteil dieses Modells ist, dass die für den Langzeiterfolg wichtige periimplantäre Weichgewebsmanschette nicht simuliert werden kann. Durch das Fehlen des transgingivalen Schleimhautdurchtritts in die Mundhöhle können auch die entscheidenden Einflüsse der intraoralen Keimflora auf den osseointegrativen Prozess nicht beurteilt werden (135). Damit steht fest, dass durch das Beckenmodell keine Aussagen zu diesen klinisch bedeutsamen

Thema getroffen werden können und damit wird auch deutlich, dass eine weiterführende Analyse und Abklärung in der Mundhöhle erforderlich ist (131).

5.2 Histologische Auswertung

Die Evaluation des BICs musste zwischen den Implantaten 1 bis 4 und den Implantaten 5 und 6 aufgrund der verschiedenen Makrodesigns auf unterschiedliche Weise erfolgen.

Die Ermittlung des BICs bei den Implantaten 1 bis 4 erfolgte durch Messung. Dazu wurde einmal die Gesamtlänge des Implantates ausgemessen und dann das Implantat in verschiedene Sektoren eingeteilt. So ergaben sich auf der einen Implantatseite der Kortex als ein Abschnitt und die Sektoren 1 bis 4, jeweils von Windungsspitze zu Windungsspitze. Auf der anderen Seite des Implantates stellte die Kortex wieder einen Extrabereich dar und die Sektoren 1 bis 3. Ausserdem wurde die Implantatsspitze extra vermessen. Aus der Summe der einzelnen Kettenlängen pro Sektor ergab sich der BIC für den jeweiligen Sektor und aus der Summe dieser der Gesamt-BIC für das Implantat. Mithilfe der Gesamtlänge des Implantates und der Ergebnisse der Ketten aus allen Sektoren konnte der prozentuale Anteil des BICs im Verhältnis zum Implantat bestimmt werden.

Implantat 1 zeigte innerhalb dieser Studie in beiden Versuchsreihen die geringsten BIC-Werte (2w: $20,33 \pm 11,50\%$; 8w: $25,33 \pm 4,62\%$). Diese Ergebnisse sind bei einem standardisierten Implantat mit einer Ti6Al4V-Legierung ohne weitere Oberflächenbearbeitung zu erwarten, denn so konnte in In-vitro-Studien bereits nachgewiesen werden, dass sich Osteoblasten auf glatten Oberflächen weniger differenzieren und eine schlechtere Matrix-Mineralisierung aufweisen als auf rauen Oberflächen (37, 143, 144). Ausserdem konnte auch gezeigt werden, dass glatte Oberflächen für eine weniger starke Verankerung von Implantaten im Knochen sorgen (38) und einen geringeren BIC in vivo aufweisen (70). Da auch hier Implantat 1, als einziges Implantat in

dieser Studie mit einer glatten Oberfläche, die geringsten BIC-Werte erlangte, kann damit diese Aussage gestützt werden.

Implantat 2 wurde sandgestrahlt und geätzt. Durch diese Oberflächenmodifikation kam es zu einer Aufrauung der Oberfläche (37). Die Rauheit der Oberfläche des Implantates lag zwischen $0,6\text{ }\mu\text{m}$ und $1,2\text{ }\mu\text{m}$. Nach der Einteilung von Wennerberg & Albrektsson ist diese Oberfläche somit als minimal ($0,5 < 1\text{ }\mu\text{m}$) bis mittelmässig rau ($1 < 2\text{ }\mu\text{m}$) einzustufen (87). Damit wies das Implantat die als optimal erwiesene Rauheit zwischen $0,1\text{-}1\text{ }\mu\text{m}$ annähernd auf (38, 40, 73). Implantat 2 erreichte nach zwei Wochen einen BIC von $43,67 \pm 12,22\%$ und nach acht Wochen lag der BIC bei $53,33 \pm 8,96\%$. Damit liegen diese Werte deutlich über denen von Implantat 1. In In-Vitro-Versuchen konnte ermittelt werden, dass eine rauere Titanoberfläche für eine höhere Produktion von Wachstumsfaktoren und einer stärkeren Exprimierung von alkalischer Phosphatase (ALP) und Osteocalcein (OC) sorgt (37), was sich dann in vivo durch höhere Werte beim BIC äussert (70). Im Vergleich der BIC-Werte mit Implantat 1 kann der höhere BIC bestätigt werden, wobei weder die Regulation von Wachstumsfaktoren noch die Knochenmarker (ALP, OC) durch die Einbettung in Plastikmedium bestimmt werden konnten. Somit kann zu diesem Zeitpunkt lediglich vermutet werden, dass diese Faktoren eine Rolle bei dem höheren BIC spielen könnten.

Implantat 3 wurde ebenfalls sandgestrahlt und geätzt und zusätzlich mit einer organischen Beschichtung aus PEG-basierenden SAMs behandelt. Dieses Implantat hatte nach zwei Wochen einen BIC-Wert von $45,33 \pm 7,76\%$ und erreichte damit einen noch höheren Wert als Implantat 2 nach zwei Wochen. Nach acht Wochen lag der BIC von Implantat 3 nur noch bei $35,33 \pm 8,39\%$ und wies somit zu diesen Zeitpunkt einen niedrigeren Wert als Implantat 2 nach acht Wochen auf. Dieses organische Coating, mit welchem Implantat 3 behandelt wurde, bewirkt eine Veränderung im Nanometerbereich und wird verwendet um eine Kontrolle über die physischen und chemischen

Eigenschaften der Oberfläche und damit über die Protein-Adsorption zu erhalten (101, 102). Dafür nutzt man die spontane Bildung von SAMs (self-assembled Monolayer). Diese SAMs entstehen mit Hilfe von PEG (Polyethylenglycol), welches eine Vermittlerfunktion einnimmt, denn die alkanen Phosphate des PEG verbinden sich spontan mit der Titanoberfläche und die dadurch entstehende Schicht bezeichnet man als SAM (105). Der niedrigere BIC nach acht Wochen kann in Zusammenhang mit dem Knochenumbau stehen. Denn im Verlauf der Osseointegration kommt es durch das dynamische Knochenremodelling und den stetigen Knochenumbau vor allem in der aktiven Phase zwischen vier und acht Wochen auch zur Knochenresorption (57), wodurch der BIC in diesem Stadium niedriger sein kann.

Implantat 4 zeigte sowohl in der 2- als auch 8-Wochen-Gruppe die höchsten Ergebnisse (2w: $46,67 \pm 4,41\%$; 8w: $61,67 \pm 4,93\%$). Dieses Implantat wurde neben Sandstrahlung und Ätzung zusätzlich noch mit Phosphoserin-modifizierten Semi-Dendrimeren beschichtet. Diese Beschichtung bewirkte in vitro eine vermehrte Mineralisation der Implantatoberfläche und führte in vivo zur schnelleren Osseointegration (107, 108). So wurde bereits ermittelt, dass Ti6Al4V-Implantate, die mit Polylysin-Phosphoserin Semi-Dendrimeren beschichtet worden waren, einen deutlichen Vorteil in Bezug auf die Zelladhäsion und die Proliferation gegenüber unbeschichteten Implantaten zeigten, die nur geätzt worden waren (106). Eine vermehrte Zelladhäsion von Osteoblasten auf der Implantatoberfläche kann sich im Verlauf in höheren BIC-Werten niederschlagen. In der vorliegenden Studie konnte der positive Effekt dieser Oberflächenbehandlung in Form höherer BIC-Werte im Vergleich zu den drei Referenzimplantaten gezeigt werden. Somit kann die Aussage, dass Phosphoserin in vivo zur besseren Osseointegration führt (107) durch diese Versuche bestätigt werden. Für die abschliessende Beurteilung müssen aber

auch noch die Resultate der Histomorphometrie und des Torque-Testes mit einbezogen werden.

Der hohe BIC bei allen Implantaten (mit Ausnahme von Implantat 1: $20,33 \pm 11,50\%$) nach zwei Wochen (Implantat 2: $43,67 \pm 12,22\%$; Implantat 3: $35,33 \pm 8,39\%$; Implantat 4: $46,67 \pm 4,41\%$) lässt sich primär auf den leichten Press-Fit-Effekt zurückführen. Dieser sorgt für einen hohen anfänglichen BIC, lässt allerdings keinerlei Rückschlüsse auf das osseointegrative Verhalten zu, da es in erster Linie nur zu einer Knochenanlagerung von bestehenden Strukturen kommt und keinem Remodelling im eigentlichen Sinn. Diese annähernd gleichen Resultate in der 2-Wochen-Gruppe lassen ausserdem auf eine standardisierte OP-Technik schliessen. Die leichten Ausnahmen bei Implantat 1 lassen sich auf die glatte und nicht zusätzlich beschichtete Oberfläche zurückführen, wodurch sich ein minimal kleiner Gesamtdurchmesser des Implantates ergibt.

Bei der Betrachtung der BIC-Werte, der einzelnen Abschnitte des Implantates behält die Implantatspitze eine Sonderstellung, da im apikalen Bereich keine genaue Press-fit Passung erzielt wurde. In der vorliegenden Studie handelte es sich um speziell angefertigte Implantattypen, die mit einem konventionellen Bohrprotokoll und kommerziell erhältlichen Bohrern mit vergleichbaren Abmessungen zu den Testimplantaten gesetzt wurden. Dadurch lassen sich die minimalen Abweichungen im apikalen Anteil bei der Analyse der Knochen-Implantat-Kontaktlinie erklären. Somit ist es klar, dass in der längeren Versuchsreihe der BIC höher ist im Vergleich zur 2-Wochen-Gruppe. Im Kortex-Bereich sinken die Werte im Vergleich zu der 8-Wochen-Gruppe (Implantat 1 - 2w: $30,17 \pm 0,58\%$, 8w: $23,17 \pm 8,13\%$; Implantat 2 - 2w: $42,33 \pm 23,76\%$, 8w: $33,67 \pm 10,75\%$; Implantat 3 - 2w: $53,33 \pm 16,99\%$, 8w: $27,33 \pm 16,29\%$; Implantat 4 - 2w: $55,17 \pm 22,23\%$, 8w: $40,00 \pm 15,66\%$). Auch dieses Phänomen lässt sich ebenfalls mit dem Press-Fit-Effekt erläutern. Denn die Remodellierungsprozesse beginnen im kortikalen Knochen erst nach vier bis

acht Wochen (131), dass heisst, nach zwei Wochen ist das Knochenremodelling im Kortextbereich noch sehr gering und der BIC kommt vor allen durch den Press-Fit-Effekt zustande, während nach acht Wochen gerade die Phase der Knochenresorption und -neubildung ist. Im Spongiosa-Bereich kommt es zu einer Erhöhung der BIC-Werte (Implantat 1 - 2w: $16,69 \pm 16,80\%$, 8w: $25,64 \pm 11,38\%$; Implantat 2 - 2w: $46,43 \pm 8,17\%$, 8w: $62,14 \pm 15,13\%$; Implantat 4 - 2w: $47,19 \pm 2,22\%$, 8w: $73,13 \pm 7,74\%$ / Ausnahme: Implantat 3 - 2w: $48,11 \pm 2,41\%$, 8w: $37,91 \pm 3,57\%$), denn im spongiösen Knochen beginnen die Remodelling-Prozesse bereits nach zwei Wochen (131), so dass nach acht Wochen diese Vorgänge den Höhepunkt ihrer Aktivität bereits abgeschlossen haben und das Implantat im spongiösen Teil schon fester verankert ist, was durch eine Steigerung der BIC-Werte verdeutlicht wird.

In der vergleichenden Betrachtung der 2- mit der 8-Wochen-Gruppe wurde deutlich, dass es bei allen Implantaten ausser bei Implantat 3 zu einer Zunahme der Werte kam. Bei Implantat 1 betrug die Zunahme 5%, bei Implantat 2 waren es 9,66% und Implantat 4 erlangte eine Steigerung von 15%. Anhand dieser Werte wird deutlich, dass Implantat 4 die grösste Steigerung erreichte. Aufgrund dessen kann geschlussfolgert werden, dass die Phosphoserin-Beschichtung im Vergleich mit den anderen Implantaten den besten Einfluss auf die Knochenintegration zeigt. Um diese Aussage zu bekräftigen, müssen allerdings, wie schon angedeutet, die Ergebnisse der Histomorphometrie mit berücksichtigt werden. Bei Implantat 3 kam es zu einer Abnahme von 10%, diese Verminderung des BIC-Wertes lässt sich, wie schon beschrieben, damit erklären, dass sich das Implantat im Stadium der Knochenresorption befindet. Daher muss der abnehmende BIC nicht zwangsläufig für schlechtes osseointegratives Verhalten sprechen. Um eine Entscheidung diesbezüglich zu treffen, müssen die Resultate der Histomorphometrie und des Torque-Testes mit einbezogen werden.

Bei den Implantaten 5 und 6 erfolgte die Bestimmung des BIC durch Schätzen des prozentualen Anteils von Knochen an der Kontaktlinie zum Implantat, weil diese Implantate ein so zerklüftetes Makrodesign aufwiesen, dass die Bestimmung des BIC nicht durch Messung erfolgen konnte. Die beiden Implantate erlangten sowohl in der 2- als auch in der 8-Wochen-Gruppe fast gleiche Ergebnisse (Implantat 5: 2w: $20,49 \pm 5,18\%$, 8w: $43,91 \pm 9,69\%$; Implantat 6: 2w: $19,67 \pm 3,46\%$, 8w: $48,58 \pm 9,32\%$). Implantat 5 war ein durch additive Methode hergestelltes Implantat, mit einer Ti6Al4V-Legierung. Aufgrund des Herstellungsprozesses weist dieses Implantat eine poröse Oberfläche auf. Mit einer Porengrösse von $504 \mu\text{m}$, liegt diese über der optimalen Porengrösse von $150\text{-}300 \mu\text{m}$ (92). Poröse Oberflächen haben den Vorteil, dass sie genug Raum und Volumen für die Zellwanderung und -bindung bieten und auf diese Weise die Osteogenese unterstützen (39). Implantat 6 wurde zusätzlich mit Phosphoserin-modifizierten Semi-Dendrimeren bearbeitet. Da es bei beiden Implantaten zu einer Verdopplung der Werte kam, kann davon ausgegangen werden, dass die Porengrösse nicht zu gross war und trotzdem für ausreichend Kontakt zwischen Implantat und Knochen sorgte. Da allerdings beide Implantate immer ähnliche Ergebnisse erreichten, kann auch gefolgert werden, dass bei diesem Implantattyp die organische Beschichtung, die bei Implantat 6 zusätzlich aufgebracht wurde, keinen signifikanten Einfluss auf den BIC hatte. Bei der Betrachtung der einzelnen Abschnitte muss auch hier wieder die Implantatspitze von der Beurteilung ausgenommen werden. Auffällig bei den Implantaten 5 und 6 ist, dass es sowohl im Kortex (Implantat 5 - 2w: $38,83 \pm 26,16\%$, 8w: $65,67 \pm 23,23\%$; Implantat 6 - 2w: $37,67 \pm 16,36\%$, 8w: $63,17 \pm 18,18\%$) als auch im spongiösen Knochen (Implantat 5 - 2w: $16,56 \pm 1,13\%$, 8w: $40,50 \pm 6,90\%$; Implantat 6 - 2w: $14,67 \pm 1,57\%$, 8w: $43,71 \pm 8,84\%$) zu einer Zunahme des BIC kommt. Die Zunahme im Kortex ist zwar geringer als in der Spongiosa, aber dennoch ist hier ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen. Daher kann geschlussfolgert werden, dass diese additiv hergestellten Implantate mit

ihrer porösen Oberfläche einen fördernden Effekt auf die direkte Verbindung zwischen Implantat und Knochen sowohl im Kortex als auch in der Spongiosa ausüben und es im kortikalen Knochen nicht erst nach vier bis acht Wochen zum Knochenremodelling kommt. Um den Einfluss auf die Osseointegration aber genauer beurteilen zu können, müssen die Resultate der Histomorphometrie und des Torque-Tests ebenfalls mit einbezogen werden.

So werden bei den Implantaten 5 und 6 grössere Zuwachsraten beim BIC im Vergleich zu den Implantaten 1 bis 4 verzeichnet, weshalb vermutet werden kann, dass die Implantate mit den porösen Oberflächen zu diesen Zeitpunkten besser osseointegriert werden. Allerdings muss auch bedacht werden, dass bei beiden Makrodesigns der BIC auf unterschiedliche Weise bestimmt wurde. Die Ermittlung des BIC durch Messen erfolgte, wie es bei den Implantaten 1 bis 4, was wissenschaftlich betrachtet qualitativ hochwertiger ist.

5.3 Histomorphometrische Auswertung

Die Auswertung der histomorphometrischen Ergebnisse erfolgte unter verschiedenen Gesichtspunkten. So wurden einmal die 2- mit der 8-Wochen-Gruppe verglichen, zum anderem wurde der Kortex- dem Spongiosa-Bereich gegenüber gestellt und schliesslich wurde noch das Interface mit der Umgebung gegenüberstellend beurteilt. Bei allen Messungen wurden jeweils neuer Knochen, alter Knochen und Bindegewebe ermittelt. Durch diese vielen verschiedenen Betrachtungsweisen sollte deutlich werden in welchen Bereichen die grösste Aktivität des Knochenremodellings stattfand.

Das sehr positive Abschneiden von einzelnen Implantaten in der Histomorphometrie im Vergleich zum BIC kann folgendermassen erklärt werden: Bei der histomorphometrischen Betrachtung wurde nicht nur die Kontaktlinie zwischen Implantat und Knochen betrachtet, sondern auch implantatfernere Bereiche mit einbezogen.

Implantat 1 wies nach zwei Wochen einen Anteil von $10,47 \pm 7,12\%$ neu gebildeten Knochen auf. Mit diesem Ergebnis hat Implantat 1 nicht wie beim

BIC den niedrigsten Wert, sondern liegt zu diesem Zeitpunkt über den Werten von Implantat 4 ($10,07 \pm 10,39\%$) und 5 ($8,53 \pm 8,94\%$). Nach acht Wochen liegt der Wert für die neue Matrix bei Implantat 1 bei $15,97 \pm 15,37\%$. Damit kommt es innerhalb der Versuchsreihe zu einer Zunahme, welche die Veränderung die neue Matrix betreffend die von den Implantaten 2 (3,87%), 3 (-0,44%), 4 (-0,19%) und 5 (2,25%) übertrifft. Dieser relativ hohe Anteil und die Steigerung des Anteils an neuer Matrix in Relation mit den niedrigen BIC-Ergebnissen lassen sich wie folgt erklären: Implantat 1 ist ein Implantat mit einer glatten Oberfläche und solche Implantate zeigen vor allem Distanzosteogenese, d. h. die Osteogenese geht von umliegenden Knochen oder Knochensplittern aus in Richtung des Implantates und zeichnet sich durch einen geringeren BIC im OP-nahen Zeitraum aus (136, 145). Des Weiteren kann aufgrund des geringen BIC vermutet werden, dass dieses Implantat nicht sehr stabil im Knochen verankert war und es somit zu Mikrobewegungen gekommen war, welche die Distanzosteogenese und damit das Knochenwachstum angeregt und somit den hohen Anteil an neuer Matrix bei diesen Implantat bedingt haben. Es ist bereits bekannt, dass eine frühe Belastung von Implantaten keine negativen Auswirkungen auf den Heilungsprozess hat, sondern dass bei früh belasteten Implantaten eine verbesserte Reaktion in der Knochenmarkhöhle erzielt werden konnte (146). So konnte bei verschiedenen Bewegungsanalysen festgestellt werden, dass eine Belastung zwischen 50 – 150 μm sehr gut toleriert wird (147) und durchaus einen positiven Effekt auf die Osseointegration nach sich zieht (76, 146).

Bei Implantat 2 (SE) betrug der prozentuale Anteil von neu gebildetem Knochen nach zwei Wochen $14,19 \pm 9,13\%$, nach acht Wochen waren es $18,06 \pm 18,24\%$. Mit diesen Resultaten erreichte dieses Implantat in beiden Versuchsreihen die höchsten Werte an neuer Matrix. Diese guten Ergebnisse gepaart mit den relativ guten Werten beim BIC lassen schlussfolgern, dass dieses Implantat gut osseointegriert wird. Der hohe Anteil an neu gebildetem

Knochen spricht für gutes Knochenremodelling. Es darf angenommen werden, dass eine Oberflächenmodifikation mit Sandstrahlung und Ätzung einen steigernden Effekt auf das osseointegrative Verhalten zeigt.

Implantat 3 (SE-PEG) wies innerhalb dieser Studie nach zwei Wochen den zweithöchsten Anteil an neugebildeten Knochen ($12,51 \pm 15,60\%$) auf. Dieser hohe Anteil an neuer Matrix nach zwei Wochen lässt die Schlussfolgerung zu, dass der hohe BIC nach zwei Wochen nicht nur durch den Press-Fit-Effekt bedingt war, sondern auch durch bereits statt gefundene Remodelling-Prozesse. Nach acht Wochen war der Anteil etwas niedriger als nach zwei Wochen ($12,07 \pm 10,82\%$). Der abnehmende BIC und der fast gleichbleibende Anteil an neuer Matrix nach acht Wochen lassen vermuten, dass bereits intensive Prozesse der Knochenresorption statt gefunden haben und es bis zu diesem Zeitpunkt noch zu keiner weiteren Bildung von neuem Knochen gekommen war. Interessant wäre hier eine Überprüfung zu einem späteren Zeitpunkt, um zu erfahren, ob der Anteil der neuen Matrix wieder zunimmt.

Implantat 4 (SE-PH) hatte nach zwei Wochen einen prozentualen Anteil an neu gebildetem Knochen von $10,07 \pm 10,39\%$. Innerhalb des Versuches kam es zu einer geringgradigen Abnahme der neuen Matrix, so dass dieses Implantat nach acht Wochen noch einen Wert von $9,88 \pm 9,44\%$ aufwies. Die Phosphoserin-Beschichtung scheint offenbar für einen guten Knochen-Implantat-Kontakt zu sorgen. Aufgrund des guten BIC-Wertes und anhand des abnehmenden Anteils der neuen Matrix kann davon ausgegangen werden, dass sich dieses Implantat ebenfalls im Stadium der Knochenresorption befand. Diese Prozesse spielten sich aber nicht direkt an der Kontaktlinie zwischen Implantat und Knochen ab, sondern erfolgten in implantatferneren Bereichen, so dass dies nur anhand der BIC-Werte nicht ersichtlich war.

Implantat 5 (P) erlangte nach zwei Wochen den niedrigsten Wert an neuer Matrix ($8,53 \pm 8,94\%$). Nach acht Wochen lag der Anteil an neu gebildetem Knochen bei $10,78 \pm 9,26\%$. Damit erreichte dieses Implantat eine gute

Zuwachsrates an neuen Knochen und lag nach acht Wochen über den Werten von Implantat 4 ($9,88 \pm 9,44\%$). Dieses Implantat erzielte somit beim BIC gute Ergebnisse und erreichte in der Histomorphometrie beim Vergleich der sechs Implantate miteinander die niedrigsten Werte. Daraus kann geschlossen werden, dass der hohe BIC nach zwei Wochen vor allem auf den Press-Fit-Effekt beruht und nicht auf Knochenneubildung zurückzuführen ist, währenddessen die Zunahme des BIC nach acht Wochen im Zusammenhang mit dem Remodelling steht.

Implantat 6 (P-PH) wies nach zwei Wochen einen Wert von $19,99 \pm 9,30\%$ an neuer Matrix auf. Nach acht Wochen kam es noch einmal zu einer grossen Zunahme des neu gebildeten Knochens und der Wert lag bei $17,59 \pm 15,56\%$. Mit diesem Ergebnis erzielte dieses Implantat den zweithöchsten Wert für neue Matrix nach acht Wochen. Ausserdem verzeichnete Implantat 6 die höchste Zunahme innerhalb dieser Zeitspanne ($6,59\%$). Beim BIC waren zwischen den Implantaten 5 und 6 kaum Unterschiede auszumachen während bei den Resultaten der Histomorphometrie Unterschiede deutlich wurden. Der gute Knochen-Implantat-Kontakt kann mit Sicherheit auf die poröse Oberflächenstruktur zurück geführt werden. Der höhere Wert in der Histomorphometrie von Implantat 6 spricht für eine höhere Knochenaktivität und diese muss in Zusammenhang mit der Phosphoserin-Beschichtung stehen. Bei der Betrachtung der alten Matrix ist auffällig, dass es bei allen Implantaten, ausser bei Implantat 1, zu einer Zunahme kommt. Dies könnte damit erklärt werden, dass die Knochenstrukturen, die unmittelbar nach der OP gebildet wurden, nach acht Wochen in der Toluidinblaufärbung nicht mehr so intensiv dunkelblau dargestellt wurden und diese dann in der Histomorphometrie fälschlicherweise als alter Knochen angefärbt wurden, obwohl es sich dabei immer noch um neuen Knochen handelte.

Beim Bindegewebe kommt es zu einer Abnahme, was sich durch die Umbildungsprozesse erklären lässt. So wird Bindegewebe durch Knochengewebe ersetzt.

Bei der vergleichenden Beurteilung von Kortex und Spongiosa wird deutlich, dass nach zwei Wochen der Anteil an neu gebildetem Knochen in der Kortex bei Implantat 3 (Kortex: $13,74 \pm 18,78\%$; Spongiosa: $11,28 \pm 12,37\%$), Implantat 4 (Kortex: $10,25 \pm 11,29\%$; Spongiosa: $9,90 \pm 9,90\%$), Implantat 5 (Kortex: $9,46 \pm 11,35\%$; Spongiosa: $7,60 \pm 6,03\%$) und Implantat 6 (Kortex: $11,51 \pm 11,12\%$; Spongiosa: $10,47 \pm 7,52\%$) höher ist als in der Spongiosa. Diese höheren Werte in der Kortex lassen auf eine hohe Remodellingaktivität bereits nach zwei Wochen schliessen. Damit kann die Aussage, die bei den Implantaten 5 und 6 beim BIC bereits getroffen wurde, bestätigt werden. Dies kann durch eine stärkere Traumatisierung des kortikalen Knochens im Vergleich zum spongiösen Knochen erklärt werden. Dazu handelt es sich bei der Kortex um einen kompakten Knochen, der bei der Aufbereitung des Implantatbettes stärker zerstört wird, so dass es dann vermehrt zu Regenerationsvorgängen kommt, die sich durch eine vermehrte Bildung von neuen Knochen äussert. Nach acht Wochen waren bei Implantat 2 (Kortex: $20,55 \pm 17,98\%$; Spongiosa: $15,56 \pm 18,97\%$), Implantat 5 (Kortex: $12,52 \pm 10,96\%$; Spongiosa: $9,04 \pm 7,24\%$) und Implantat 6 (Kortex: $19,44 \pm 17,34\%$; Spongiosa: $15,73 \pm 14,08\%$) höhere Werte im Kortex als in der Spongiosa zu erkennen. Diese höheren Werte im Kortex nach acht Wochen entsprechen den normalen Gegebenheiten, da die Umbauvorgänge im kortikalen Knochen normalerweise erst nach vier bis acht Wochen und in der Spongiosa schon nach zwei bis vier Wochen beginnen. So sind nach acht Wochen eigentlich höhere Werte im Kortex zu erwarten als in der Spongiosa.

Bei Implantat 1 (Kortex: $15,23 \pm 12,17\%$; Spongiosa: $16,71 \pm 18,56\%$), Implantat 3 (Kortex: $10,88 \pm 9,61\%$; Spongiosa: $13,26 \pm 12,22\%$) und Implantat 4 (Kortex: $9,68 \pm 9,54\%$; Spongiosa: $10,07 \pm 9,76\%$) ist der Anteil der neuen Matrix nach acht

Wochen in der Spongiosa höher. Bei Implantat 1 kann dies wieder durch die bereits beschriebenen Mikrobewegungen erklärt werden. Bei Implantat 3 und 4 spricht dies für ein hohes Remodellingvermögen im spongiösen Bereich. Das kann am ehesten auf die Beschichtungen zurück geführt werden, da die organischen Coatings den einzigen Unterschied zu Implantat 2 darstellen.

Beim Vergleich von Interface und Umgebung kann klar festgehalten werden, dass im implantatnahen immer mehr neuer Knochen vorhanden ist als im implantatfernen Bereich. Die geringe Knochenneubildung im implantatfernen Bereich spricht für eine geringe Traumatisierung der Umgebung, so dass es dort kaum zu Remodellingserscheinungen kommt.

5.4 Biomechanische Auswertung

Die Evaluation der Torque-Werte bestätigte die Resultate der Histologie. So wiesen alle Implantate, die eine Oberflächenmodifikation erfahren hatten, einen höheren Torque-Wert auf als Implantat 1. Dieses Implantat hatte sowohl in der 2- als auch in der 8-Wochen-Gruppe die niedrigsten Torque-Werte (2w: $347,13 \pm 106,70$ Nmm; 8w: $198,93 \pm 88,4$ Nmm). Implantat 1 verzeichnete sogar innerhalb der Versuchsreihe eine Abnahme der Werte. Aufgrund der schlechten Ergebnisse beim Torque-Test kann damit bestätigt werden, dass dieses Implantat keinen festen Halt im Knochen hatte. Somit kann diese Aussage, welche bereits in der histomorphometrischen Auswertung getroffen wurde, gestützt werden. Der relativ hohe Torque-Wert bei Implantat 1 nach zwei Wochen lässt sich wieder durch den Press-Fit-Effekt erklären.

Implantat 2 (SE) hatte nach zwei Wochen einen Wert von $677,89 \pm 89,38$ Nmm und nach acht Wochen lag der Torque-Wert bei $730,08 \pm 151,89$ Nmm. Damit erlangte dieses Implantat ein relativ hohes Ergebnis nach zwei Wochen, das nur wenig unter den Resultaten von Implantat 5 ($784,95 \pm 146,75$ Nmm) und Implantat 6 ($721,30 \pm 185,53$ Nmm) lag. Da Implantat 2 auch beim BIC und in der Histomorphometrie hohe Werte auswies, kann geschlussfolgert werden, dass sich diese hohen Resultate nicht nur auf den Press-Fit-Effekt

zurückzuführen lassen. Innerhalb dieser Studie erlangte Implantat 2 kaum eine Steigerung der Torque-Werte (52,19 Nmm). Dieses Resultat gepaart mit den Ergebnissen aus der Histomorphometrie und dem BIC lassen darauf schliessen, dass dieses Implantat nach zwei Wochen aufgrund der hohen Remodellingaktivität bereits gut osseointegriert war, was zu keiner weiteren enormen Steigerung der Torque-Werte nach acht Wochen mehr führte.

Implantat 3 (SE-PH) erreichte sowohl in der 2- als auch in der 8-Wochen-Gruppe die zweitschlechtesten Ergebnisse (2w: $510,00 \pm 124,88$ Nmm; 8w: $657,55 \pm 187,87$ Nmm). Der hohe Torque-Wert mit den hohen Ergebnis vom BIC und dem hohen Anteil an neu gebildetem Knochen nach zwei Wochen bestätigen die bereits getroffene Aussage, dass die Stabilität des Implantates zu diesem Zeitpunkt nicht rein durch den Press-Fit-Effekt bestimmt war, sondern, dass nach zwei Wochen bereits erste Remodellingprozesse an der Verankerung des Implantates beteiligt waren. Trotz des abnehmenden BIC und kaum einer Veränderung des Anteils an neuer Matrix kommt es zu einer Steigerung der Torque-Werte. Dies bedeutet, dass der bis dahin bereits gebildete Knochen für eine stärkere Verankerung des Implantates im Knochen sorgte als der nach zwei Wochen mitwirkende Press-Fit-Effekt.

Implantat 4 (SE-PH) erreichte nach zwei Wochen einen Wert von $587,40 \pm 111,60$ Nmm und nach acht Wochen $812,16 \pm 147,28$ Nmm. Damit bestätigen die Ergebnisse des Torque-Tests die Resultate des BIC und es kann geschlussfolgert werden, dass die Phosphoserin-Beschichtung für eine gute Knochenintegration sorgt.

Implantat 5 (P) erzielte sowohl nach zwei als auch nach acht Wochen die höchsten Werte (2w: $784,95 \pm 146,75$ Nmm; 8W: $1891,82 \pm 308,44$ Nmm).

Implantat 6 (P-PH) hatte in beiden Versuchsreihen die zweithöchsten Resultate (2w: $721,30 \pm 185,53$ Nmm; 8w: $1754,96 \pm 613,39$ Nmm).

Damit wird deutlich, dass es bei den beiden Implantaten zu einer enormen Steigerung der Torque-Werte kam. Die Resultate der beiden Implantate waren

nach acht Wochen signifikant höher als die der anderen Implantate in dieser Studie. Diese guten Ergebnisse bestätigen damit die Resultate des BICs. Die Steigerung innerhalb der Versuchsreihen lässt auf eine gute Knochenintegration schliessen, wie in der Histomorphometrie bereits festgestellt wurde. Da diese beiden Implantate sich nach acht Wochen deutlich von den anderen Implantaten unterscheiden, kann geschlussfolgert werden, dass gesinterte Implantate mit einer porösen Oberfläche für eine bessere Osseointegration sorgen.

Beim Vergleich der Positionen wird deutlich, dass die Implantate in höheren Positionen fast immer niedrigere Werte erreichten, obwohl sie vom gleichen Implantattyp waren. Dies lässt sich durch die unterschiedliche Kortexdicke erklären. So nimmt die Stärke des kortikalen Knochens von Position 1 zu Position 9 ab und der kortikale Knochen ist massgeblich für die Primärstabilität und den Press-Fit-Effekt verantwortlich. Daher kommt dieser Unterschied vor allem in der 2-Wochen-Gruppe zum Tragen, wenn die vergleichenden Positionen weit voneinander entfernt sind, wie dies der Fall zwischen L7 und R1 ist. Da beträgt die Differenz nach zwei Wochen 182,6 Nmm, während sie nach acht Wochen nur noch bei 102,06 Nmm liegt.

5.5 Schlussfolgerungen

Mit den in dieser Studie erzielten Resultaten in der Histologie, der Histomorphometrie und der Biomechanik kann bestätigt werden, dass eine Oberflächenmodifikation, die zur Aufrauhung der Implantatoberfläche führt, einen positiven Einfluss auf die Osseointegration hat. Demgegenüber steht Implantat 1, welches als einziges Implantat in diesem Versuch mit einer glatten Oberfläche in beiden Test-Zeiträumen bei allen Auswertungskriterien die niedrigsten Werte erreichte.

Aufgrund der erzielten Resultate in der Histologie und in der Biomechanik kann davon ausgegangen werden, dass die Phosphoserin-Beschichtung sowohl auf sandgestrahlten und geätzten, maschinert hergestellten Implantaten als

auch auf additiv, gesintert hergestellten Implantaten mit einer porösen Oberfläche einen positiven Effekt auf den Knochen-Implantat-Kontakt (BIC) ausübt. In der Betrachtung der Histomorphometrie wird deutlich, dass die Phosphoserin-Beschichtung bei dem Implantat mit der porös gestalteten Implantatoberfläche eindeutig mehr Einfluss auf die Knochenaktivität nimmt als auf dem sandgestrahlten, geätzten Implantat. Ausserdem wird bei der Beurteilung der Histomorphometrie deutlich, dass die Resultate der zu vergleichenden Implantate den Werten an neuer Matrix, die von Implantat 2 erzielt worden, welches als positives Vergleichsimplantat diente, sehr nahe kamen. Des Weiteren wird deutlich, dass die PEG-basierende SAM-Beschichtung sich positiv auf die Knochenaktivität im Frühstadium der Knocheneinheilung auswirkt. So kann gesagt werden, dass diese beiden organischen Beschichtungen eine gute Perspektive für die Zukunft darstellen.

Allerdings sind Studien mit einem längeren Versuchszeitraum sinnvoll, um bessere Aussagen über osteogenetische Prozesse in der Spätphase treffen zu können. Auch eine intraorale Studie wäre angebracht, um den Einfluss der Kontamination durch Bakterien beurteilen zu können und um zu testen, ob die PEG-Beschichtung, wie bereits in vitro nachgewiesen wurde, die bakterielle Adhäsion und damit die Gefahr einer Periimplantitis reduziert.

6 Literaturverzeichnis

1. Available from:http://www.zvd-ev.de/news/rechtssprechung_10_01.html (abgerufen am 22. Juli 2011).
2. Oshida Y, Tuna EB, Aktoren O, Gencay K. Dental implant systems. *International Journal of Molecular Sciences*. 2010;11(4):1580-678.
3. Vilhjalmsen VH, Klock KS, Storksén K, Bardsen A. Aesthetics of implant-supported single anterior maxillary crowns evaluated by objective indices and participants' perceptions. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;22(12):1399-403.
4. Esposito M, Coulthard P, Thomsen P, Worthington HV. The role of implant surface modifications, shape and material on the success of osseointegrated dental implants. A Cochrane systematic review. *The European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry*. 2005;13(1):15-31.
5. Steigenga JT, al-Shammari KF, Nociti FH, Misch CE, Wang HL. Dental implant design and its relationship to long-term implant success. *Implant Dentistry*. 2003;12(4):306-17.
6. Gomes de Oliveira RC, Leles CR, Lindh C, Ribeiro-Rotta RF. Bone tissue microarchitectural characteristics at dental implant sites. Part 1: Identification of clinical-related parameters. *Clinical Oral Implants Research*. 2011. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02243.x.
7. Ferraris S, Spriano S, Bianchi CL, Cassinelli C, Verne E. Surface modification of Ti-6Al-4V alloy for biomineralization and specific biological response: part II, alkaline phosphatase grafting. *Journal of Materials Science Materials in Medicine*. 2011;22(8):1835-42.
8. Schroeder A, Sutter F, Buser D, Krekeler G. *Orale Implantologie, Allgemeine Grundlagen und ITI-System*. 2. neubearbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 1994.

9. Diamanti MV, Del Curto B, Peddeferri M. Anodic oxidation of titanium: from technical aspects to biomedical applications. *Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics*. 2011;9(1):55-69.
10. Galli D, Benedetti L, Bongio M, Maliardi V, Silvani G, Ceccarelli G, et al. In vitro osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells and human dental pulp stem cells on poly-L-lysine-treated titanium-6-aluminium-4-vanadium. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: Applied Biomaterials*. 2011;97(2):118-26.
11. Chaturvedi TP. An overview of the corrosion aspect of dental implants (titanium and its alloys). *Indian Journal of Dental Research*. 2009;20(1):91-8.
12. Mavrogenis AF, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*. 2009;9(2):61-71.
13. Pohler OE. Unalloyed titanium for implants in bone surgery. *Injury*. 2000;31 Suppl 4:7-13.
14. Simon JP, Fabry G. An overview of implant materials. *Acta Orthopaedica Belgica*. 1991;57(1):1-5.
15. Velasco-Ortega E, Jos A, Camean AM, Pato-Mourelo J, Segura-Egea JJ. In vitro evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of a commercial titanium alloy for dental implantology. *Mutation Research*. 2010;702(1):17-23.
16. Faria AC, Rosa AL, Rodrigues RC, Ribeiro RF. In vitro cytotoxicity of dental alloys and cpTi obtained by casting. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2008;85(2):504-8.
17. Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron*. 2005;36(7-8):630-44.
18. Rae T. The toxicity of metals used in orthopaedic prostheses. An experimental study using cultured human synovial fibroblasts. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 1981;63-B(3):435-40.

19. Weber T. Memorix Zahnmedizin. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010.
20. Lautenschlager EP, Monaghan P. Titanium and titanium alloys as dental materials. *International Dental Journal*. 1993;43(3):245-53.
21. Navarro M, Michiardi A, Castano O, Planell JA. Biomaterials in orthopaedics. *Journal of the Royal Society Interface*. 2008;5(27):1137-58.
22. Christensen FB, Dalstra M, Sejling F, Overgaard S, Bunger C. Titanium-alloy enhances bone-pedicle screw fixation: mechanical and histomorphometrical results of titanium-alloy versus stainless steel. *European Spine Journal*. 2000;9(2):97-103.
23. de Jonge LT, Leeuwenburgh SC, Wolke JG, Jansen JA. Organic-inorganic surface modifications for titanium implant surfaces. *Pharmaceutical Research*. 2008;25(10):2357-69.
24. Hisbergues M, Vendeville S, Vendeville P. Zirconia: Established facts and perspectives for a biomaterial in dental implantology. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2009;88(2):519-29.
25. Manicone PF, Rossi Iommetti P, Raffaelli L. An overview of zirconia ceramics: basic properties and clinical applications. *Journal of Dental Research*. 2007;35(11):819-26.
26. Ozkurt Z, Kazazoglu E. Zirconia dental implants: a literature review. *The Journal of Oral Implantology*. 2011;37(3):367-76.
27. Depprich R, Zipprich H, Ommerborn M, Naujoks C, Wiesmann HP, Kiattavorncharoen S, et al. Osseointegration of zirconia implants compared with titanium: an in vivo study. *Head & Face Medicine*. 2008;4:30.
28. Oliva J, Oliva X, Oliva JD. Ovoid zirconia implants: anatomic design for premolar replacement. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2008;28(6):609-15.
29. Piconi C, Maccauro G. Zirconia as a ceramic biomaterial. *Biomaterials*. 1999;20(1):1-25.

30. Carinci F, Pezzetti F, Volinia S, Francioso F, Arcelli D, Farina E, et al. Zirconium oxide: analysis of MG63 osteoblast-like cell response by means of a microarray technology. *Biomaterials*. 2004;25(2):215-28.
31. Büchter A, Kleinheinz J, Joos U, Meyer U. Primäre Implantatstabilität bei unterschiedlichen Knochenaufbereitungstechniken. Eine In-Vitro-Untersuchung am Unterkiefer des Minischweins. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. 2003;7:351-5.
32. Available from: <http://www.implantate.com/welche-implantat-hersteller-gibt-es.html> (abgerufen am 22. Juli 2011).
33. Albrektsson T. Hard tissue implant interface. *Australian Dental Journal*. 2008;53 Suppl 1:S34-8.
34. Tetsch P. Enossale Implantationen in der Zahnheilkunde. Ein Atlas und Lehrbuch. 2., vollständig neubearbeitete und erweiterte Auflage ed. München, Wien: Carl Hanser Verlag München Wien; 1991.
35. Sykaras N, Iacopino AM, Marker VA, Triplett RG, Woody RD. Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 2000;15(5):675-90.
36. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *The International Journal of Prosthodontics*. 2004;17(5):536-43.
37. Novaes AB, Jr., de Souza SL, de Barros RR, Pereira KK, Iezzi G, Piattelli A. Influence of implant surfaces on osseointegration. *Brazilian Dental Journal*. 2010;21(6):471-81.
38. Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2009;20 Suppl 4:172-84.

39. Gupta A, Dhanraj M, Sivagami G. Status of surface treatment in endosseous implant: a literary overview. *Indian Journal of Dental Research*. 2010;21(3):433-8.
40. Bagno A, Di Bello C. Surface treatments and roughness properties of Ti-based biomaterials. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2004;15(9):935-49.
41. Kennedy SB, Washburn NR, Simon CG, Jr., Amis EJ. Combinatorial screen of the effect of surface energy on fibronectin-mediated osteoblast adhesion, spreading and proliferation. *Biomaterials*. 2006;27(20):3817-24.
42. Albrektsson T, Wennerberg A. The impact of oral implants - past and future, 1966-2042. *Journal of the Canadian Dental Association*. 2005;71(5):327.
43. Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2009;20 Suppl 4:185-206.
44. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1981;52(2):155-70.
45. Schroeder A, van der Zypen E, Stich H, Sutter F. The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1981;9(1):15-25.
46. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 1986;1(1):11-25.
47. Listgarten MA, Lang NP, Schroeder HE, Schroeder A. Periodontal tissues and their counterparts around endosseous implants. *Clinical Oral Implants Research*. 1991;2(3):1-19.

48. Zarb GA. Osseointegration - a requiem for the periodontal ligament. The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry. 1991;(11) 88-91.
49. Stanford CM, Keller JC. The concept of osseointegration and bone matrix expression. Critical Reviews in Oral Biology and Medicine. 1991;2(1):83-101.
50. Gedrange T, Hietschold V, Mai R, Wolf P, Nicklisch M, Harzer W. An evaluation of resonance frequency analysis for the determination of the primary stability of orthodontic palatal implants. A study in human cadavers. Clinical Oral Implants Research. 2005;16(4):425-31.
51. Atsumi M, Park SH, Wang HL. Methods used to assess implant stability: current status. The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants. 2007;22(5):743-54.
52. Schupbach P, Glauser R, Rocci A, Martignoni M, Sennerby L, Lundgren A, et al. The human bone-oxidized titanium implant interface: A light microscopic, scanning electron microscopic, back-scatter scanning electron microscopic, and energy-dispersive x-ray study of clinically retrieved dental implants. Clinical Implant Dentistry and Related Research. 2005;7 Suppl 1:S36-43.
53. Valderrama P, Oates TW, Jones AA, Simpson J, Schoolfield JD, Cochran DL. Evaluation of two different resonance frequency devices to detect implant stability: a clinical trial. Journal of Periodontology. 2007;78(2):262-72.
54. Aparicio C, Lang NP, Rangert B. Validity and clinical significance of biomechanical testing of implant/bone interface. Clinical Oral Implants Research. 2006;17 Suppl 2:2-7.
55. Joos U. Neue Aspekte der Osseointegration. Voraussetzung zur Sofortbelastung von Implantaten. 2009 Available from:http://www.imbionic.com/download/Wiss_Doku.pdf /abgerufen am 24.04.2011).
56. Albrektsson TO, Johansson CB, Sennerby L. Biological aspects of implant dentistry: osseointegration. Periodontology 2000. 1994;4:58-73.

57. Schenk RK, Buser D. Osseointegration: a reality. *Periodontology* 2000. 1998;17:22-35.
58. Sela J, Gross UM, Kohavi D, Shani J, Dean DD, Boyan BD, et al. Primary mineralization at the surfaces of implants. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 2000;11(4):423-36.
59. Joos U, Wiesmann HP, Szuwart T, Meyer U. Mineralization at the interface of implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006;35(9):783-90.
60. Kienapfel H, Sprey C, Wilke A, Griss P. Implant fixation by bone ingrowth. *The Journal of Arthroplasty*. 1999;14(3):355-68.
61. Gorski JP. Is all bone the same? Distinctive distributions and properties of non-collagenous matrix proteins in lamellar vs. woven bone imply the existence of different underlying osteogenic mechanisms. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 1998;9(2):201-23.
62. Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang NP, Lindhe J. Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*. 2004;15(4):381-92.
63. Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J. Histological and immunohistochemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional SLA titanium implants: preliminary results of a pilot study in dogs. *Clinical Oral Implants Research*. 2007;18(4):481-8.
64. Frost HM. A 2003 update of bone physiology and Wolff's Law for clinicians. *The Angle Orthodontist*. 2004;74(1):3-15.
65. Haga M, Fujii N, Nozawa-Inoue K, Nomura S, Oda K, Uoshima K, et al. Detailed process of bone remodeling after achievement of osseointegration in a rat implantation model. *The Anatomical Record*. 2009;292(1):38-47.

66. Aubin JE. Regulation of osteoblast formation and function. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. 2001;2(1):81-94.
67. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. European Spine Journal. 2001;10 Suppl 2:S96-101.
68. Raghavendra S, Wood MC, Taylor TD. Early wound healing around endosseous implants: a review of the literature. The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants. 2005;20(3):425-31.
69. Tonetti MS. Risk factors for osseodisintegration. Periodontology 2000. 1998;17:55-62.
70. Nasatzky E, Gultchin J, Schwartz Z. The role of surface roughness in promoting osteointegration. Refuat Hapeh Vehashinayim. 2003;20(3):8-19, 98.
71. Shalabi MM, Gortemaker A, Van't Hof MA, Jansen JA, Creugers NH. Implant surface roughness and bone healing: a systematic review. Journal of Dental Research. 2006;85(6):496-500.
72. Grizon F, Aguado E, Hure G, Basle MF, Chappard D. Enhanced bone integration of implants with increased surface roughness: a long term study in the sheep. Journal of Dentistry. 2002;30(5-6):195-203.
73. Lang NP, Jepsen S. Implant surfaces and design (Working Group 4). Clinical Oral Implants Research. 2009;20 Suppl 4:228-31.
74. Rupp F, Scheideler L, Olshanska N, de Wild M, Wieland M, Geis-Gerstorfer J. Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces. Journal of Biomedical Materials Research Part A: Applied Biomaterials. 2006;76(2):323-34.
75. Kilpadi DV, Lemons JE. Surface energy characterization of unalloyed titanium implants. Journal of Biomedical Materials Research. 1994;28(12):1419-25.
76. De Smet E, Jaecques SV, Jansen JJ, Walboomers F, Vander Sloten J, Naert IE. Effect of constant strain rate, composed of varying amplitude and frequency,

of early loading on peri-implant bone (re)modelling. *Journal of Clinical Periodontology*. 2007;34(7):618-24.

77. Pilliar RM, Lee JM, Maniatopoulos C. Observations on the effect of movement on bone ingrowth into porous-surfaced implants. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1986(208):108-13.

78. Albrektsson T. Is surgical skill more important for clinical success than changes in implant hardware? *Clinical Implant Dentistry Related Research*. 2001;3(4):174-5.

79. Anselme K, Bigerelle M. Topography effects of pure titanium substrates on human osteoblast long-term adhesion. *Acta Biomaterialia*. 2005;1(2):211-22.

80. Cooper LF, Masuda T, Yliheikkilä PK, Felton DA. Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part II. In vitro studies. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 1998;13(2):163-74.

81. Mamalis AA, Silvestros SS. Analysis of osteoblastic gene expression in the early human mesenchymal cell response to a chemically modified implant surface: an in vitro study. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;22(5):530-7.

82. Le Guehennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amourig Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental Materials*. 2007;23(7):844-54.

83. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. *The International Journal of Prosthodontics*. 1998;11(5):391-401.

84. Wang N, Li H, Lu W, Li J, Wang J, Zhang Z, et al. Effects of TiO₂ nanotubes with different diameters on gene expression and osseointegration of implants in minipigs. *Biomaterials*. 2011;32(29):6900-11.

85. Oliveira NT, Guastaldi FP, Perrotti V, Hochuli-Vieira E, Guastaldi AC, Piattelli A, et al. Biomedical Ti-Mo alloys with surface machined and modified by laser beam: biomechanical, histological, and histometric analysis in rabbits.

Clinical Implant Dentistry and Related Research. 2011.doi: 10.1111/j.1708-8208.2011.00354.x.

86. Palmquist A, Emanuelsson L, Branemark R, Thomsen P. Biomechanical, histological and ultrastructural analyses of laser micro- and nano-structured titanium implant after 6 months in rabbit. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2011;97(2):289-98.

87. Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B, Krol JJ. A histomorphometric and removal torque study of screw-shaped titanium implants with three different surface topographies. *Clinical Oral Implants Research*. 1995;6(1):24-30.

88. Orsini G, Assenza B, Scarano A, Piattelli M, Piattelli A. Surface analysis of machined versus sandblasted and acid-etched titanium implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2000;15(6):779-84.

89. Klokkevold PR, Johnson P, Dadgostari S, Caputo A, Davies JE, Nishimura RD. Early endosseous integration enhanced by dual acid etching of titanium: a torque removal study in the rabbit. *Clinical Oral Implants Research*. 2001;12(4):350-7.

90. Galli C, Guizzardi S, Passeri G, Martini D, Tinti A, Mauro G, et al. Comparison of human mandibular osteoblasts grown on two commercially available titanium implant surfaces. *Journal of Periodontology*. 2005;76(3):364-72.

91. Roy M, Bandyopadhyay A, Bose S. Induction plasma sprayed nano hydroxyapatite coatings on titanium for orthopaedic and dental Implants. *Surface & Coatings Technology*. 2011;205(8-9):2785-92.

92. Bobyn JD, Pilliar RM, Cameron HU, Weatherly GC. The optimum pore size for the fixation of porous-surfaced metal implants by the ingrowth of bone. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1980(150):263-70.

93. Cochran DL, Schenk RK, Lussi A, Higginbottom FL, Buser D. Bone response to unloaded and loaded titanium implants with a sandblasted and

acid-etched surface: a histometric study in the canine mandible. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1998;40(1):1-11.

94. Sammons RL, Lumbikanonda N, Gross M, Cantzler P. Comparison of osteoblast spreading on microstructured dental implant surfaces and cell behaviour in an explant model of osseointegration. A scanning electron microscopic study. *Clinical Oral Implants Research*. 2005;16(6):657-66.

95. de Oliveira PT, Nanci A. Nanotexturing of titanium-based surfaces upregulates expression of bone sialoprotein and osteopontin by cultured osteogenic cells. *Biomaterials*. 2004;25(3):403-13.

96. de Oliveira PT, Zalzal SF, Beloti MM, Rosa AL, Nanci A. Enhancement of in vitro osteogenesis on titanium by chemically produced nanotopography. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: Applied Biomaterials*. 2007;80(3):554-64.

97. Lavenus S, Louarn G, Layrolle P. Nanotechnology and dental implants. *International Journal of Biomaterials*. 2010;2010:915327.

98. Gittens RA, McLachlan T, Olivares-Navarrete R, Cai Y, Berner S, Tannenbaum R, et al. The effects of combined micron-/submicron-scale surface roughness and nanoscale features on cell proliferation and differentiation. *Biomaterials*. 2011;32(13):3395-403.

99. Vetrone F, Variola F, Tambasco de Oliveira P, Zalzal SF, Yi JH, Sam J, et al. Nanoscale oxidative patterning of metallic surfaces to modulate cell activity and fate. *Nano Letters*. 2009;9(2):659-65.

100. Coelho PG, Granjeiro JM, Romanos GE, Suzuki M, Silva NR, Cardaropoli G, et al. Basic research methods and current trends of dental implant surfaces. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2009;88(2):579-96.

101. Tosatti S, De Paul SM, Askendal A, VandeVondele S, Hubbell JA, Tengvall P, et al. Peptide functionalized poly(L-lysine)-g-poly(ethylene glycol)

on titanium: resistance to protein adsorption in full heparinized human blood plasma. *Biomaterials*. 2003;24(27):4949-58.

102. Cheng N, Cao X. Photoactive SAM surface for control of cell attachment. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2010;348(1):71-9.

103. Kenausis GL, Vörös J, Elbert DL, Huang N, Hofer R, Ruiz-Taylor L, et al. Poly(l-lysine)-g-Poly(ethylene glycol) Layer on Metal Oxide Surfaces: Attachment Mechanism and Effects of Polymer Architecture on Resistance to Protein Adsorption. *Journal of Physical Chemistry B*. 2000;104:3298-309.

104. Bozzini S, Petrini P, Zürcher S, Tosatti S, Tanzi MC, Bianchi G, et al. PEG-based SAMs onto titanium oxide surfaces: effect of PEG molecular weight. *European Cells and Materials*. 2007;14, Suppl. 3:124.

105. Bozzini S, Petrini P, Zürcher S, Tosatti S, Bianchi G, Robotti P, et al. PEG-based SAMs onto TiO₂ surfaces to improve the performance of titanium bone implants. InVENTS - 5th Marie Curie Cutting-Edge Conference; 2008; Funchal Island, Madeira, Portugal 2008.

106. Meikle ST, Olivier G, Bianchi G, Robotti P, Santin M. Evaluation of semi-dendrimer based coatings in vitro for improved osteointegration. 22nd European Conference on Biomaterials; Lausanne, CH 2009.

107. Merolli A, Bosetti M, Giannotta L, Lloyd AW, Denyer SP, Rhys-Williams W, et al. In vivo assessment of the osteointegrative potential of phosphatidylserine-based coatings. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2006;17:789-94.

108. Santin M, Rhys-Williams W, O'Reilly J, Davies MC, Shakesheff K, Love WG, et al. Calcium-binding phospholipids as a coating material for implant osteointegration. *Journal of The Royal Society Interface*. 2006;3(7):277-81.

109. Meikle ST, Standen G, Olivier G, Lloyd AW, Santin M. Functionalisation of implant surfaces by phosphoserine-modified semi-dendrimers for enhanced osteointegration. 21st European Conference on Biomaterials; Brighton, UK 2007.

110. Meikle ST, Bianchi G, Santin M. Phosphoserine-tethered semi-dendrimer films induce osteoblast proliferation and differentiation on titanium-based substrates. 23rd European Conference on Biomaterials; Tampere, FIN 2010.
111. Tang MX, Redemann CT, Szoka FC, Jr. In vitro gene delivery by degraded polyamidoamine dendrimers. *Bioconjugate Chemistry*. 1996;7(6):703-14.
112. Aerssens J, Boonen S, Lowet G, Dequeker J. Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology*. 1998;139(2):663-70.
113. Turner AS. Animal models of osteoporosis--necessity and limitations. *European Cells & Materials*. 2001;1:66-81.
114. Zarrinkalam MR, Beard H, Schultz CG, Moore RJ. Validation of the sheep as a large animal model for the study of vertebral osteoporosis. *European Spine Journal*. 2009;18(2):244-53.
115. Kim JM, Kim SJ, Han I, Shin SW, Ryu JJ. A comparison of the implant stability among various implant systems: clinical study. *The Journal of Advanced Prosthodontics*. 2009;1(1):31-6.
116. Aldikacti M, Acikgoz G, Turk T, Trisi P. Long-term evaluation of sandblasted and acid-etched implants used as orthodontic anchors in dogs. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2004;125(2):139-47.
117. Novaes AB, Jr., Papalexiou V, Grisi MF, Souza SS, Taba M, Jr., Kajiwarra JK. Influence of implant microstructure on the osseointegration of immediate implants placed in periodontally infected sites. A histomorphometric study in dogs. *Clinical Oral Implants Research*. 2004;15(1):34-43.
118. Stadlinger B, Hennig M, Eckelt U, Kuhlisch E, Mai R. Comparison of zirconia and titanium implants after a short healing period. A pilot study in minipigs. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;39(6):585-92.

119. Clokie CM, Bell RC. Recombinant human transforming growth factor beta-1 and its effects on osseointegration. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2003;14(3):268-77.
120. Zechner W, Tangl S, Furst G, Tepper G, Thams U, Mailath G, et al. Osseous healing characteristics of three different implant types. *Clinical Oral Implants Research*. 2003;14(2):150-7.
121. Park JW, An CH, Jeong SH, Suh JY. Osseointegration of commercial microstructured titanium implants incorporating magnesium: a histomorphometric study in rabbit cancellous bone. *Clinical Oral Implants Research*. 2011.doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.02144.x.
122. Tsetsenekou E, Papadopoulos T, Kalyvas D, Papaioannou N, Tangl S, Watzek G. The influence of alendronate on osseointegration of nanotreated dental implants in New Zealand rabbits. *Clinical Oral Implants Research*. 2011.
123. Johansson CB, Gretzer C, Jimbo R, Mattisson I, Ahlberg E. Enhanced implant integration with hierarchically structured implants: a pilot study in rabbits. *Clinical Oral Implants Research*. 2011.doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02233.x.
124. Abdel-Haq J, Karabuda CZ, Arisan V, Mutlu Z, Kurkcu M. Osseointegration and stability of a modified sand-blasted acid-etched implant: an experimental pilot study in sheep. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;22(3):265-74.
125. Xiao J, Zhou H, Zhao L, Sun Y, Guan S, Liu B, et al. The effect of hierarchical micro/nanosurface titanium implant on osseointegration in ovariectomized sheep. *Osteoporosis International* 2011;22(6):1907-13.
126. Bartold PM, Kuliwaba JS, Lee V, Shah S, Marino V, Fazzalari NL. Influence of surface roughness and shape on microdamage of the osseous surface adjacent to titanium dental implants. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;22(6):613-8.

127. Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *European Cells & Materials*. 2007;13:1-10.
128. Calvo-Guirado JL, Ortiz-Ruiz AJ, Negri B, Lopez-Mari L, Rodriguez-Barba C, Schlottig F. Histological and histomorphometric evaluation of immediate implant placement on a dog model with a new implant surface treatment. *Clinical Oral Implants Research*. 2010;21(3):308-15.
129. Gottlow J, Dard M, Kjellson F, Obrecht M, Sennerby L. Evaluation of a new titanium-zirconium dental implant: A biomechanical and histological comparative study in the mini pig. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2010.PMID: 20586785
130. Ruehe B, Heberer S, Bayreuther K, Nelson K. Effect of dehiscences to the bone response of implants with an Acid-etched surface: an experimental study in miniature pigs. *The Journal of Oral Implantology*. 2011;37(1):3-17.
131. von Salis-Sogilo M. Früh- und Spätuntersuchung einer neuen Oberflächenbehandlung mit PolyPhosphaten auf Dentalimplantaten - Eine experimentelle Studie an Schafen. Zürich: Department für Pferde der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich; 2010.
132. Kimmel DB, Jee WS. A quantitative histologic study of bone turnover in young adult beagles. *The Anatomical Record*. 1982;203(1):31-45.
133. Abrahamsson I, Berglundh T. Effects of different implant surfaces and designs on marginal bone-level alterations: a review. *Clinical Oral Implants Research*. 2009;20 Suppl 4:207-15.
134. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35(8 Suppl):286-91.
135. Stubinger S, Biermeier K, Bachi B, Ferguson SJ, Sader R, von Rechenberg B. Comparison of Er:YAG laser, piezoelectric, and drill osteotomy for dental implant site preparation: a biomechanical and histological analysis in sheep. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2010;42(7):652-61.

136. Lee JE, Heo SJ, Koak JY, Kim SK, Han CH, Lee SJ. Healing response of cortical and cancellous bone around titanium implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;24(4):655-62.
137. Slaets E, Naert I, Carmeliet G, Duyck J. Early cortical bone healing around loaded titanium implants: a histological study in the rabbit. *Clinical Oral Implants Research*. 2009;20(2):126-34.
138. Slaets E, Carmeliet G, Naert I, Duyck J. Early trabecular bone healing around titanium implants: a histologic study in rabbits. *Journal of Periodontology*. 2007;78(3):510-7.
139. Langhoff JD, Voelter K, Scharnweber D, Schnabelrauch M, Schlottig F, Hefti T, et al. Comparison of chemically and pharmaceutically modified titanium and zirconia implant surfaces in dentistry: a study in sheep. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008;37(12):1125-32.
140. Newman E, Turner AS, Wark JD. The potential of sheep for the study of osteopenia: current status and comparison with other animal models. *Bone*. 1995;16(4 Suppl):277S-84S.
141. Eitel F, Klapp F, Jacobson W, Schweiberer L. Bone regeneration in animals and in man. A contribution to understanding the relative value of animal experiments to human pathophysiology. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 1981;99(1):59-64.
142. Nafei A, Kabel J, Odgaard A, Linde F, Hvid I. Properties of growing trabecular ovine bone. Part II: architectural and mechanical properties. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2000;82(6):921-7.
143. Han P, Ji WP, Zhao CL, Zhang XN, Jiang Y. Improved osteoblast proliferation, differentiation and mineralization on nanophase Ti6Al4V. *Chinese Medical Journal*. 2011;124(2):273-9.
144. Schwarz F, Wieland M, Schwartz Z, Zhao G, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, et al. Potential of chemically modified hydrophilic surface characteristics to

support tissue integration of titanium dental implants. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2009;88(2):544-57.

145. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *Journal of Dental Education*. 2003;67(8):932-49.

146. De Smet E, Jaecques SV, Wevers M, Jansen JA, Jacobs R, Sloten JV, et al. Effect of controlled early implant loading on bone healing and bone mass in guinea pigs, as assessed by micro-CT and histology. *European Journal of Oral Sciences*. 2006;114(3):232-42.

147. Szmukler-Moncler S, Salama H, Reingewirtz Y, Dubruille JH. Timing of loading and effect of micromotion on bone-dental implant interface: review of experimental literature. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1998;43(2):192-203.

7 Anhang

- Tabelle 1: Zusammensetzung der Gruppen I und II nach Schafnummer, Alter und Gewicht sowie die Dauer der Versuchszeit
- Tabelle 2: Daten der zum Bohren verwendeten Bohrer
- Tabelle 3: Ergebnisse Total BIC der Implantate 1 bis 4
- Tabelle 4: Ergebnisse Total BIC der Implantate 5 und 6
- Tabelle 5: BIC der einzelnen Sektoren
- Tabelle 6: Anteil der neuen Matrix nach 2 und 8 Wochen
- Tabelle 7: Anteil der alten Matrix nach 2 und 8 Wochen
- Tabelle 8: Anteil des Bindegewebes nach 2 und 8 Wochen
- Tabelle 9: Anteil der neuen Matrix im Vergleich von Kortex und Spongiosa
- Tabelle 10: Anteil der alten Matrix im Vergleich von Kortex und Spongiosa
- Tabelle 11: Anteil des Bindegewebes im Vergleich von Kortex und Spongiosa
- Tabelle 12: Anteil der neuen Matrix im Vergleich von Interface und Umgebung
- Tabelle 13: Anteil der alten Matrix im Vergleich von Interface und Umgebung
- Tabelle 14: Anteil des Bindegewebes im Vergleich von Interface und Umgebung
- Tabelle 15: Vergleich der Implantattypen nach 2 und 8 Wochen im Torque-Test
- Tabelle 16: Vergleich der Positionen nach 2 und 8 Wochen im Torque-Test

Diagramm 1:	BIC Total der Implantate 1 bis 4
Diagramm 2:	BIC Total der Implantate 5 und 6
Diagramm 3:	BIC Kortex der Implantate 1 bis 4
Diagramm 4:	BIC Kortex der Implantate 5 und 6
Diagramm 5:	BIC Spongiosa der Implantate 1 bis 4
Diagramm 6:	BIC Spongiosa der Implantate 5 und 6
Diagramm 7:	BIC Spitze der Implantate 1 bis 4
Diagramm 8:	BIC Spitze der Implantate 5 und 6
Diagramm 9:	Histomorphometrie Total 2 Wochen post OP
Diagramm 10:	Histomorphometrie Total 8 Wochen post OP
Diagramm 11:	Vergleich der neuen Matrix nach 2 und 8 Wochen
Diagramm 12:	Anteil der neuen Matrix im Vergleich von Kortex und Spongiosa 2 Wochen post OP
Diagramm 13:	Anteil der neuen Matrix im Vergleich von Kortex und Spongiosa 8 Wochen post OP
Diagramm 14:	Anteil der alten Matrix im Vergleich von Kortex und Spongiosa 2 Wochen post OP
Diagramm 15:	Anteil der alten Matrix im Vergleich von Kortex und Spongiosa 8 Wochen post OP
Diagramm 16:	Anteil des Bindegewebes im Vergleich von Kortex und Spongiosa 2 Wochen post OP
Diagramm 17:	Anteil des Bindegewebes im Vergleich von Kortex und Spongiosa 8 Wochen post OP
Diagramm 18:	Anteil der neuen Matrix im Vergleich von Interface und Umgebung 2 Wochen post OP
Diagramm 19:	Anteil der neuen Matrix im Vergleich von Interface und Umgebung 8 Wochen post OP
Diagramm 20:	Anteil der alten Matrix im Vergleich von Interface und Umgebung 2 Wochen post OP

Diagramm 21:	Anteil der alten Matrix im Vergleich von Interface und Umgebung 8 Wochen post OP
Diagramm 22:	Anteil des Bindegewebes im Vergleich von Interface und Umgebung 2 Wochen post OP
Diagramm 23:	Anteil des Bindegewebes im Vergleich von Interface und Umgebung 8 Wochen post OP
Diagramm 24:	Vergleich der Positionen 2 Wochen post OP im Torque-Test
Diagramm 25:	Vergleich der Positionen 8 Wochen post OP im Torque-Test
Diagramm 26:	Vergleich der Implantattypen nach 2 und 8 Wochen im Torque-Test
Diagramm 27:	Boxplot-Darstellung der neuen Matrix nach 2 und 8 Wochen
Diagramm 28:	Boxplot-Darstellung der alten Matrix nach 2 und 8 Wochen
Diagramm 29:	Boxplot-Darstellung des Bindegewebes nach 2 und 8 Wochen
Diagramm 30:	Boxplot-Darstellung der neuen Matrix in Kortex und Spongiosa nach 2 und 8 Wochen
Diagramm 31:	Boxplot-Darstellung der neuen Matrix im Interface und Umgebung nach 2 und 8 Wochen
Diagramm 32:	Boxplot-Darstellung der Implantattypen im Torque-Test
Abbildung 1:	Implantat 1
Abbildung 2:	Implantat 2
Abbildung 3:	Implantat 3
Abbildung 4:	Implantat 4
Abbildung 5:	Implantat 5
Abbildung 6:	Implantat 6
Abbildung 7:	OP-Lagerung
Abbildung 8:	OP-Lagerung

Abbildung 9:	Beckenschaufel mit Bohrlöchern
Abbildung 10:	Beckenschaufel mit Implantaten
Abbildung 11:	Beckenschaufel mit frei präparierten Implantaten
Abbildung 12:	frei präparierte Implantate
Abbildung 13:	Implantatpositionen links
Abbildung 14:	Implantatpositionen rechts
Abbildung 15:	Implantatdurchbruch
Abbildung 16:	gesägte Implantatknochenblöcke
Abbildung 17:	dorso-ventrale Röntgenaufnahme des isolierten Beckenknochens
Abbildung 18:	latero-laterale Röntgenaufnahme des isolierten Beckenknochens
Abbildung 19:	Einbettung der Proben in Gips für den Torque-Test
Abbildung 20:	die fertig eingebetteten Proben
Abbildung 21:	MTS-Mini-Bionix
Abbildung 22:	Durchführung des Torque-Tests
Abbildung 23:	Mikroradiographie 2 Wochen post OP
Abbildung 24:	Mikroradiographie 8 Wochen post OP
Abbildung 25:	Fluoreszenzmarkierung mit Calceingrün
Abbildung 26:	Fluoreszenzmarkierung mit Calceingrün, Xylenolorange und Oxytetracyclin
Abbildung 27:	Toluidinblau-gefärbter Dickschnitt 2 Wochen post OP
Abbildung 28:	Toluidinblau-gefärbter Dickschnitt 8 Wochen post OP
Abbildung 29:	Histomorphometrie - Interface
Abbildung 30:	Histomorphometrie - Umgebung

7.1 Tabellen

7.1.1 Bone-to-Implant-Contact (BIC)

Tab. 3: Ergebnisse Total BIC in Prozent (%) der Implantate 1 bis 4

	Mittelwert	Std. Abweichung	N
L1_2w	20,33	11,50	3
L1_8w	25,33	4,62	3
L2_2w	43,67	12,22	3
L2_8w	53,33	8,96	3
L3_2w	45,33	7,77	3
L3_8w	35,33	8,39	3
L4_2w	46,67	4,51	3
L4_8w	61,67	4,93	3

Tab. 4: Ergebnisse Total BIC in Prozent (%) der Implantate 5 und 6

	Mittelwert	Std. Abweichung	N
L5_2w	20,49	5,18	3
L5_8w	43,91	9,69	3
L6_2w	19,67	3,46	3
L6_8w	48,58	9,32	3

Tab. 5: BIC der einzelnen Sektoren (alle Angaben in Prozent)

Implantat	Dauer	Kortex oben	Kortex unten	S1 oben	S2 oben	S3 oben	S4 oben	S1 unten	S2 unten	S3 unten	S4 unten	Spitze	BIC Total
01.01 L1	2 Wo	7	52	0	0	0	0	0	0	0	5	9	9
01.01 L2	2 Wo	16	22	77	16	32	32	49	49	42	28	24	33
01.01 L3	2 Wo	65	70	90	57	73	72	32	12	17	50	50	54
01.01 L4	2 Wo	65	71	42	50	58	58	51	17	49	46	31	47
01.01 L5	2 Wo	28	17	15	22	23	33	13	3	6	17	11	17
01.01 L6	2 Wo	25	85	32	22	3	37	15	9	4	7	16	23
01.02 L1	2 Wo	44	17	13	38	51	40	43	37	17	33	33	32
01.02 L2	2 Wo	27	56	39	47	17	17	39	42	31	76	40	41
01.02 L3	2 Wo	26	43	18	52	62	12	45	73	50	53	20	39
01.02 L4	2 Wo	29	30	17	50	47	72	69	26	62	38	38	42
01.02 L5	2 Wo	32	18	12	8	11	15	23	20	10	25	23	18
01.02 L6	2 Wo	30	15	16	12	11	18	11	9	7	20	30	16
01.05 L1	2 Wo	33	28	20	18	21	21	10	10	10	18	21	20
01.05 L2	2 Wo	73	60	82	50	39	39	58	59	58	45	48	57
01.05 L3	2 Wo	97	19	55	24	39	79	49	30	62	43	23	43
01.05 L4	2 Wo	54	82	37	69	43	43	74	48	40	24	44	51
01.05 L5	2 Wo	93	45	30	17	11	17	27	23	9	8	11	26
01.05 L6	2 Wo	43	28	8	16	12	14	13	28	13	15	25	20
01.03 L1	8 Wo	14	18	32	52	23	23	13	26	39	42	30	28
01.03 L2	8 Wo	42	25	54	71	70	70	62	59	91	73	56	58
01.03 L3	8 Wo	14	18	31	60	65	65	7	20	38	17	37	30
01.03 L4	8 Wo	73	28	88	100	74	74	63	100	66	75	31	65
01.03 L5	8 Wo	83	70	92	20	28	35	70	68	33	18	30	50
01.03 L6	8 Wo	82	33	40	27	28	85	40	38	68	75	75	54
01.04 L1	8 Wo	21	22	56	41	38	52	25	11	16	17	22	28
01.04 L2	8 Wo	52	37	83	80	82	82	31	63	75	97	38	59
01.04 L3	8 Wo	48	44	46	38	31	69	22	29	51	42	55	45
01.04 L4	8 Wo	35	9	61	100	51	74	66	81	79	56	56	56
01.04 L5	8 Wo	90	73	75	14	15	21	63	77	22	60	32	49
01.04 L6	8 Wo	85	82	83	45	30	28	25	35	45	88	50	54
01.06 L1	8 Wo	35	29	31	6	6	6	0	6	26	31	20	20
01.06 L2	8 Wo	18	28	28	75	53	53	36	24	42	56	65	43
01.06 L3	8 Wo	21	19	24	40	43	43	11	44	61	48	23	31
01.06 L4	8 Wo	49	46	41	50	74	71	60	68	61	98	75	64
01.06 L5	8 Wo	15	63	32	18	40	53	30	23	20	45	21	33
01.06 L6	8 Wo	73	24	68	23	18	37	25	58	25	15	50	38

7.1.2 Histomorphometrie

Tab. 6: Anteil der neuen Matrix in Prozent (%) nach 2 und 8 Wochen

	Mittelwert	Std. Abweichung	N
L1-2w	10,47	7,12	24
L1-8w	15,97	15,37	24
L2-2w	14,19	9,13	24
L2-8w	18,056	18,25	24
L3-2w	12,51	15,60	24
L3-8w	12,07	10,82	24
L4-2w	10,07	10,39	24
L4-8w	9,88	9,44	24
L5-2w	8,53	8,94	24
L5-8w	10,78	9,26	24
L6-2w	10,99	9,30	24
L6-8w	17,58	15,56	24

Tab. 7: Anteil der alten Matrix in Prozent (%) nach 2 und 8 Wochen

	Mittelwert	Std. Abweichung	N
L1-2w	55,60	23,69	24
L1-8w	53,48	21,34	24
L2-2w	39,25	24,93	24
L2-8w	55,29	18,60	24
L3-2w	49,04	32,47	24
L3-8w	58,44	16,12	24
L4-2w	50,54	21,99	24
L4-8w	60,72	14,44	24
L5-2w	48,89	25,14	24
L5-8w	55,92	16,50	24
L6-2w	40,87	19,58	24
L6-8w	48,91	19,91	24

Tab. 8: Anteil des Bindegewebes in Prozent (%) nach 2 und 8 Wochen

	Mittelwert	Std. Abweichung	N
L1-2w	33,93	21,59	24
L1-8w	30,55	14,79	24
L2-2w	46,57	24,92	24
L2-8w	26,66	13,93	24
L3-2w	38,45	25,09	24
L3-8w	29,49	13,58	24
L4-2w	39,39	18,76	24
L4-8w	29,41	14,12	24
L5-2w	42,58	21,04	24
L5-8w	33,30	14,83	24
L6-2w	48,14	14,35	24
L6-8w	33,50	15,39	24

Tab. 9: Anteil der neuen Matrix in Prozent (%) im Vergleich von Kortex und Spongiosa

	Mittelwert	Std. Abweichung	N
L1-2w-c	7,65	6,64	12
L1-2w-s	13,26	6,68	12
L1-8w-c	15,23	12,17	12
L1-8w-s	16,71	18,56	12
L2-2w-c	13,99	9,98	12
L2-2w-s	14,38	8,65	12
L2-8w-c	20,55	17,98	12
L2-8w-s	15,56	18,97	12
L3-2w-c	13,74	18,78	12
L3-2w-s	11,28	12,37	12
L3-8w-c	10,88	9,61	12
L3-8w-s	13,26	12,22	12
L4-2w-c	10,25	11,29	12
L4-2w-s	9,90	9,89	12
L4-8w-c	9,68	9,53	12
L4-8w-s	10,07	9,75	12
L5-2w-c	9,46	11,36	12
L5-2w-s	7,60	6,03	12
L5-8w-c	12,52	10,96	12
L5-8w-s	9,04	7,25	12
L6-2w-c	11,51	11,12	12
L6-2w-s	10,47	7,52	12
L6-8w-c	19,44	17,34	12
L6-8w-s	15,73	14,08	12

Tab. 10: Anteil der alten Matrix in Prozent (%) im Vergleich von Kortex und Spongiosa

	Mittelwert	Std. Abweichung	N
L1-2w-c	69,92	19,18	12
L1-2w-s	41,27	18,92	12
L1-8w-c	60,35	21,41	12
L1-8w-s	46,61	19,76	12
L2-2w-c	50,93	30,20	12
L2-2w-s	27,56	9,47	12
L2-8w-c	61,93	20,06	12
L2-8w-s	48,64	14,99	12
L3-2w-c	68,12	34,16	12
L3-2w-s	29,96	15,60	12
L3-8w-c	62,69	19,81	12
L3-8w-s	54,20	10,54	12
L4-2w-c	65,24	20,69	12
L4-2w-s	35,84	10,58	12
L4-8w-c	68,92	14,15	12
L4-8w-s	52,51	9,42	12
L5-2w-c	64,97	25,84	12
L5-2w-s	32,81	9,46	12
L5-8w-c	65,01	17,46	12
L5-8w-s	46,84	9,20	12
L6-2w-c	49,17	23,56	12
L6-2w-s	32,57	9,79	12
L6-8w-c	59,11	19,63	12
L6-8w-s	38,72	14,71	12

Tab. 11: Anteil des Bindegewebes in Prozent (%) im Vergleich von Kortex und Spongiosa

	Mittelwert	Std. Abweichung	N
L1-2w-c	22,42	17,60	12
L1-2w-s	45,44	19,38	12
L1-8w-c	24,43	14,44	12
L1-8w-s	36,68	12,93	12
L2-2w-c	35,07	30,51	12
L2-2w-s	58,06	8,91	12
L2-8w-c	17,52	8,39	12
L2-8w-s	35,80	12,37	12
L3-2w-c	18,14	18,06	12
L3-2w-s	58,77	9,46	12
L3-8w-c	26,42	15,94	12
L3-8w-s	32,54	10,53	12
L4-2w-c	24,50	14,17	12
L4-2w-s	54,27	7,21	12
L4-8w-c	21,40	9,52	12
L4-8w-s	37,41	13,66	12
L5-2w-c	25,57	16,10	12
L5-2w-s	59,59	5,97	12
L5-8w-c	22,47	9,18	12
L5-8w-s	44,12	10,96	12
L6-2w-c	39,32	15,20	12
L6-2w-s	56,97	5,47	12
L6-8w-c	21,45	8,14	12
L6-8w-s	45,56	10,59	12

Tab. 12: Anteil der neuen Matrix in Prozent (%) im Vergleich von Interface und Umgebung

	Mittelwert	Std. Abweichung	N
L1-2w-i	13,10	6,77	12
L1-2w-s	7,85	6,72	12
L1-8w-i	19,90	16,50	12
L1-8w-s	12,04	13,71	12
L2-2w-i	21,42	6,81	12
L2-2w-s	6,96	3,75	12
L2-8w-i	28,42	19,83	12
L2-8w-s	7,69	8,33	12
L3-2w-i	13,11	11,39	12
L3-2w-s	11,91	19,45	12
L3-8w-i	18,90	11,36	12
L3-8w-s	5,24	3,70	12
L4-2w-i	17,32	9,90	12
L4-2w-s	2,83	3,57	12
L4-8w-i	16,92	8,32	12
L4-8w-s	2,84	2,96	12
L5-2w-i	14,89	8,66	12
L5-2w-s	2,17	1,96	12
L5-8w-i	17,81	7,70	12
L5-8w-s	3,76	3,51	12
L6-2w-i	18,50	7,30	12
L6-2w-s	3,49	2,13	12
L6-8w-i	25,77	16,04	12
L6-8w-s	9,40	10,16	12

Tab. 13: Anteil der alten Matrix in Prozent (%) im Vergleich von Interface und Umgebung

	Mittelwert	Std. Abweichung	N
L1-2w-i	45,70	16,79	12
L1-2w-s	65,49	26,04	12
L1-8w-i	45,32	23,40	12
L1-8w-s	61,63	16,11	12
L2-2w-i	31,11	20,49	12
L2-2w-s	47,38	27,12	12
L2-8w-i	45,74	16,49	12
L2-8w-s	64,84	15,91	12
L3-2w-i	48,41	30,81	12
L3-2w-s	49,67	35,42	12
L3-8w-i	49,07	12,25	12
L3-8w-s	67,82	14,19	12
L4-2w-i	42,58	22,90	12
L4-2w-s	58,50	18,68	12
L4-8w-i	55,83	10,08	12
L4-8w-s	65,60	16,80	12
L5-2w-i	36,45	15,43	12
L5-2w-s	61,33	27,30	12
L5-8w-i	49,73	11,71	12
L5-8w-s	62,11	18,68	12
L6-2w-i	26,13	6,30	12
L6-2w-s	55,61	16,96	12
L6-8w-i	42,79	16,37	12
L6-8w-s	55,04	21,89	12

Tab. 14: Anteil des Bindegewebes in Prozent (%) im Vergleich von Interface und Umgebung

	Mittelwert	Std. Abweichung	N
L1-2w-i	41,20	16,71	12
L1-2w-s	26,66	24,08	12
L1-8w-i	34,78	14,90	12
L1-8w-s	26,33	14,02	12
L2-2w-i	47,47	23,49	12
L2-2w-s	45,66	27,29	12
L2-8w-i	25,84	9,57	12
L2-8w-s	27,47	17,68	12
L3-2w-i	38,48	24,90	12
L3-2w-s	38,43	26,39	12
L3-8w-i	32,03	14,02	12
L3-8w-s	26,95	13,23	12
L4-2w-i	40,10	19,25	12
L4-2w-s	38,67	19,08	12
L4-8w-i	27,25	9,81	12
L4-8w-s	31,56	17,63	12
L5-2w-i	48,66	12,60	12
L5-2w-s	36,51	26,20	12
L5-8w-i	32,46	11,24	12
L5-8w-s	34,13	18,22	12
L6-2w-i	55,38	8,09	12
L6-2w-s	40,90	15,85	12
L6-8w-i	31,44	12,02	12
L6-8w-s	35,56	18,49	12

7.1.3 Torque-Test**Tab. 15: Vergleich der Implantattypen nach 2 und 8 Wochen**

Max. Moment (Nmm)

Implantattyp	Mittelwert	Std. Abweichung	N
1-2w	347,13	106,70	6
1-8w	198,93	88,04	6
2-2w	677,89	89,38	6
2-8w	730,08	151,90	6
3-2w	510,00	124,88	6
3-8w	657,55	187,87	6
4-2w	587,40	111,60	6
4-8w	812,16	147,28	6
5-2w	784,95	146,75	6
5-8w	1891,82	308,44	6
6-2w	721,30	185,53	6
6-8w	1754,96	613,39	6

Tab. 16: Vergleich der Positionen nach 2 und 8 Wochen

Max. Moment (Nmm)

Position	Mittelwert	Std. Abweichung	N
L7-2w	255,83	35,31	3
L7-8w	147,90	8,92	3
L8-2w	648,94	43,40	3
L8-8w	752,39	164,67	3
L9-2w	441,18	135,11	3
L9-8w	502,31	112,46	3
R1-2w	438,43	46,99	3
R1-8w	249,96	107,18	3
R2-2w	706,85	124,78	3
R2-8w	707,76	170,50	3
R3-2w	578,83	80,74	3
R3-8w	812,78	57,39	3
R4-2w	571,33	153,53	3
R4-8w	829,18	167,51	3
R5-2w	837,11	132,27	3
R5-8w	2082,63	56,62	3
R6-2w	844,60	113,17	3
R6-8w	1841,33	824,92	3
R7-2w	603,47	82,340	3
R7-8w	795,14	159,06	3
R8-2w	732,80	167,87	3
R8-8w	1701,00	354,12	3
R9-2w	598,00	166,24	3
R9-8w	1668,60	487,60	3

7.2 Diagramme

7.2.1 BIC

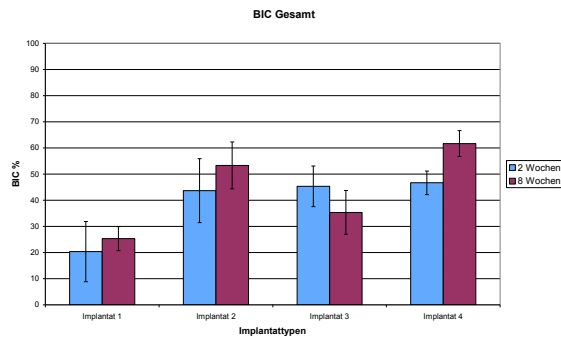


Diagramm 1: Gesamt – Implantate 1 bis 4

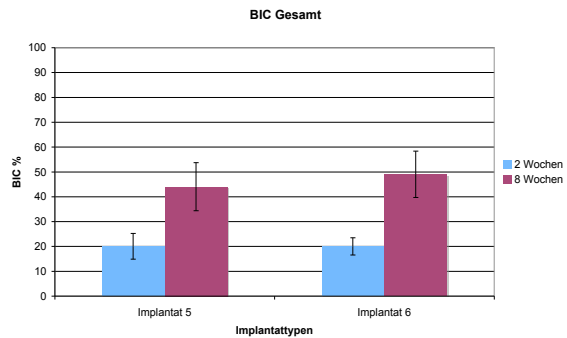


Diagramm 2: Gesamt – Implantate 5 und 6

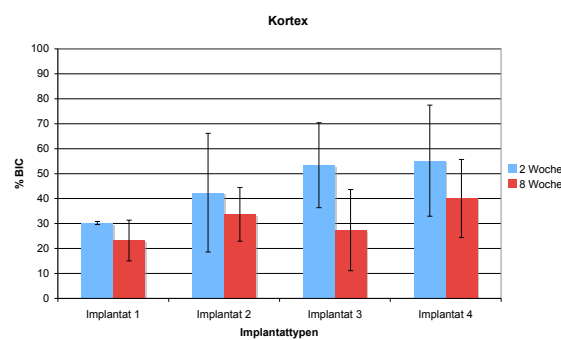


Diagramm 3: Kortex – Implantate 1 bis 4
2 – 8 Wochen

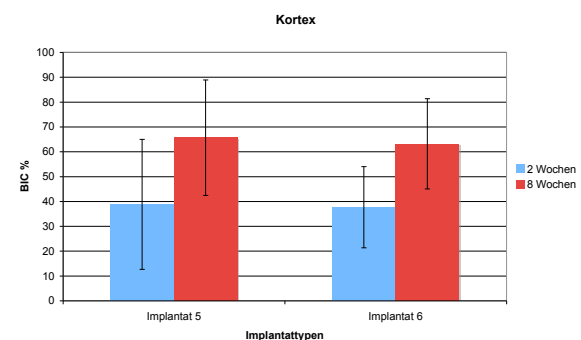


Diagramm 4: Kortex – Implantate 5 und 6
2 – 8 Wochen

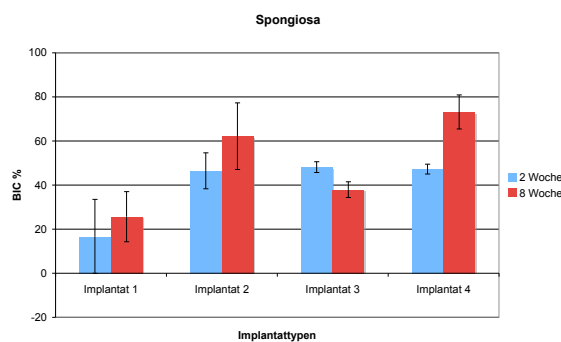


Diagramm 5: Spongiosa – Implantate 1 bis 4
2 – 8 Wochen

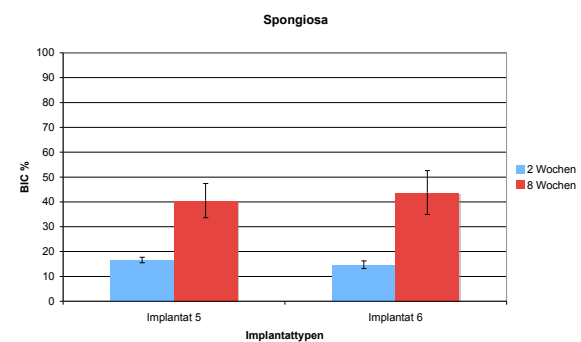


Diagramm 6: Spongiosa – Implantate 5 und 6
2 – 8 Wochen

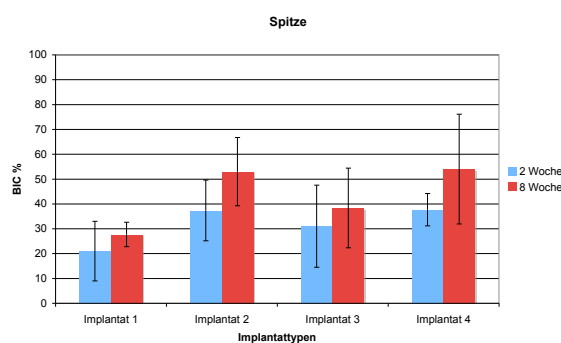


Diagramm 7: Spitze – Implantate 1 bis 4
2 – 8 Wochen

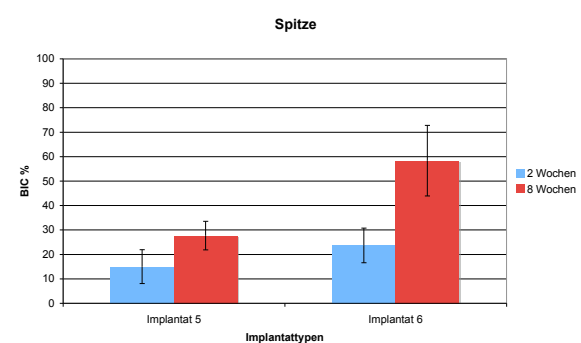


Diagramm 8: Spitze – Implantate 5 und 6
2 – 8 Wochen

7.2.2 Histomorphometrie

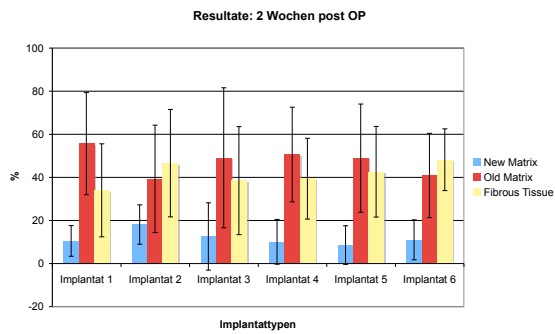


Diagramm 9: zwei Wochen post OP

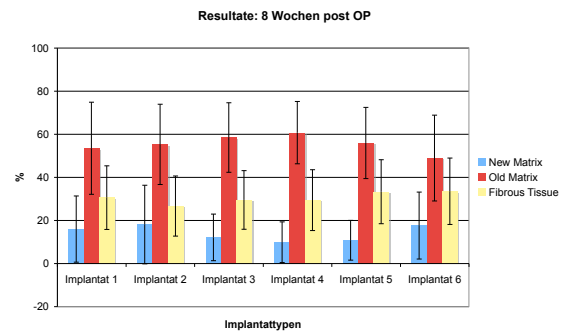


Diagramm 10: acht Wochen post OP

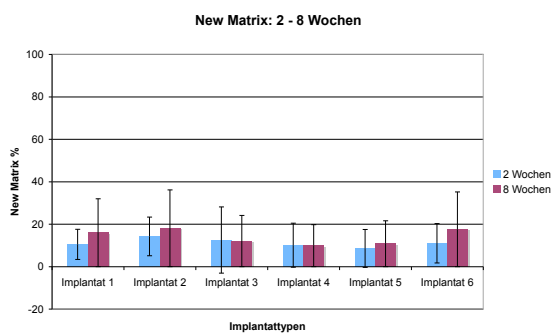


Diagramm 11: neue Matrix 2 – 8 Wochen

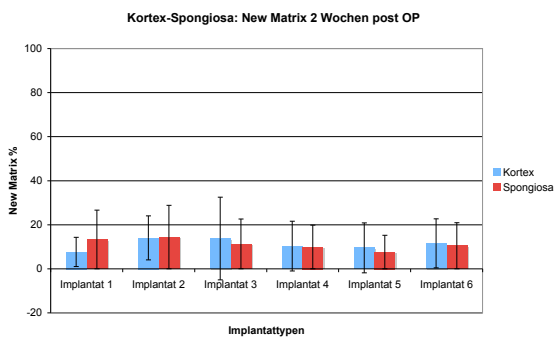


Diagramm 12: Kortex – Spongiosa neue Matrix 2 Wochen post OP

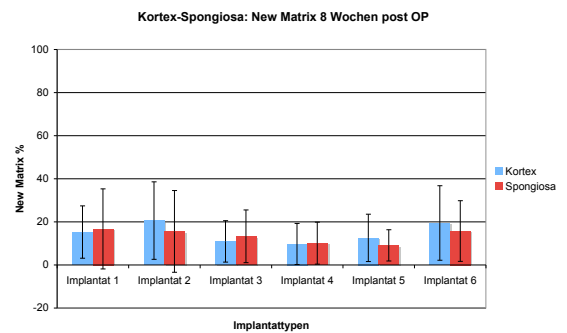


Diagramm 13: Kortex – Spongiosa neue Matrix 8 Wochen post OP

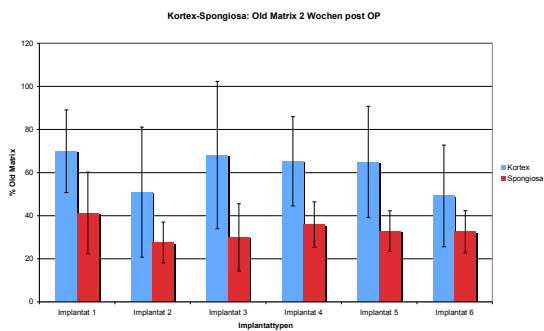


Diagramm 14: Kortex – Spongiosa alte Matrix 2 Wochen post OP

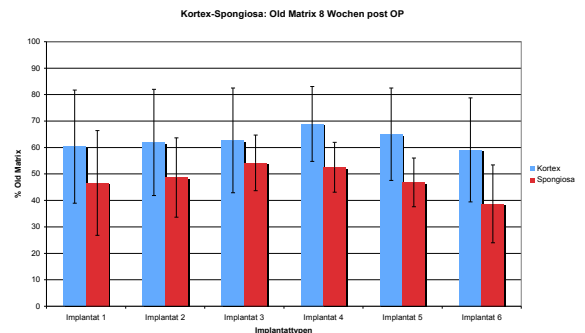


Diagramm 15: Kortex – Spongiosa alte Matrix 8 Wochen post OP

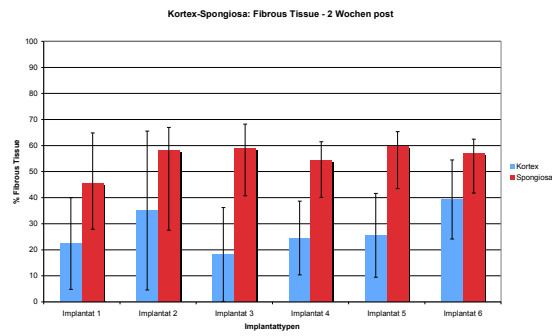


Diagramm 16: Kortex – Spongiosa Bindegewebe 2 Wochen post OP

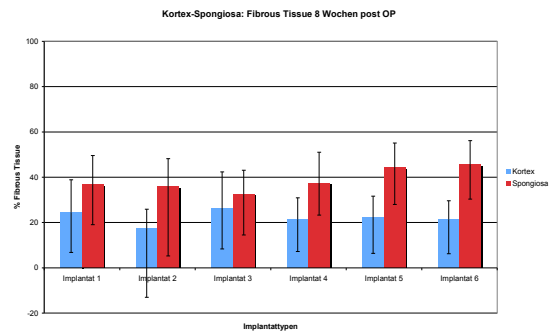


Diagramm 17: Kortex – Spongiosa Bindegewebe 8 Wochen post OP

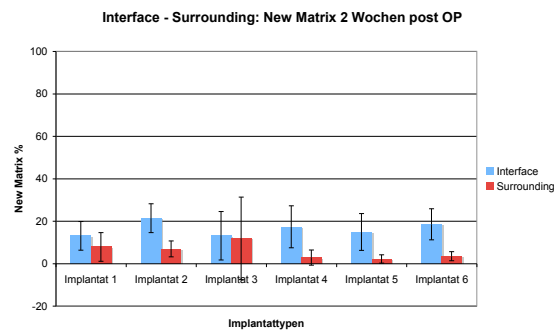


Diagramm 18: Interface – Umgebung neue Matrix 2 Wochen post OP

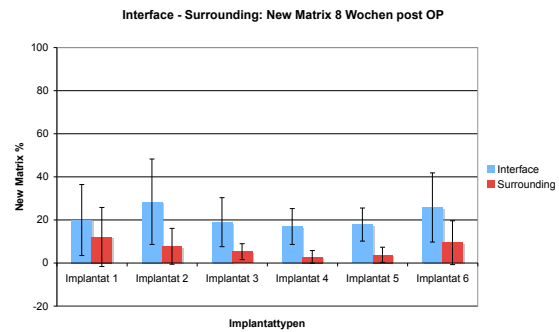


Diagramm 19: Interface – Umgebung neue Matrix 8 Wochen post OP

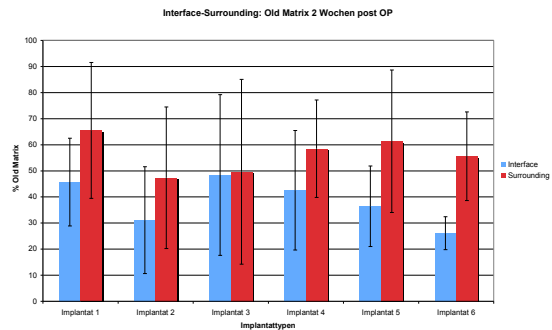


Diagramm 20: Interface – Umgebung alte Matrix 2 Wochen post OP

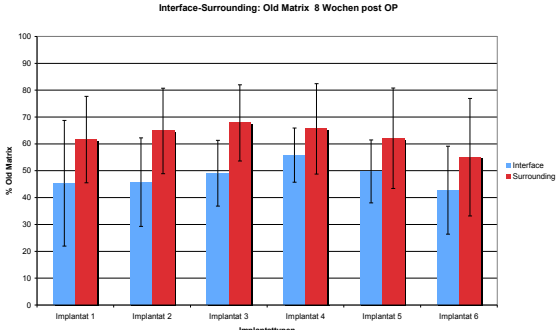


Diagramm 21: Interface – Umgebung alte Matrix 8 Wochen post OP

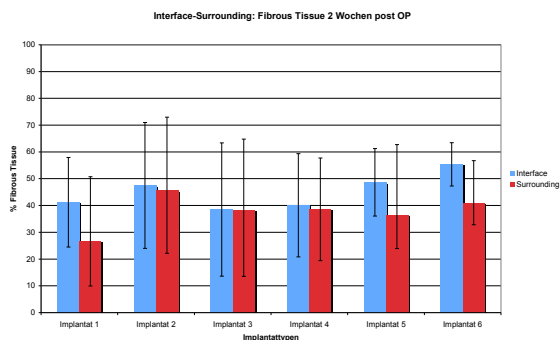


Diagramm 22: Interface – Umgebung Bindegewebe 2 Wochen post OP

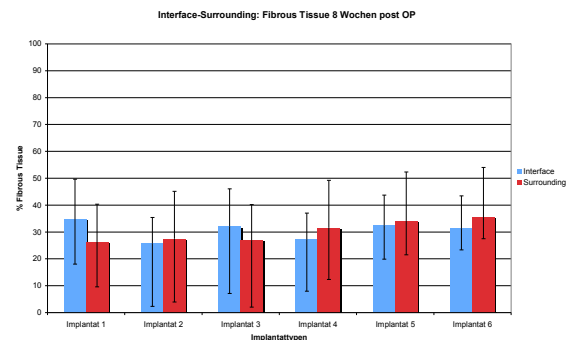


Diagramm 23: Interface – Umgebung Bindegewebe 8 Wochen post OP

7.2.3 Torque-Test

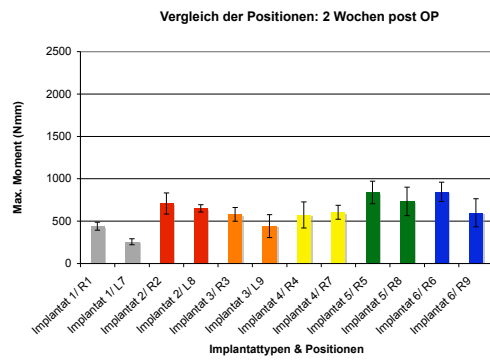


Diagramm 24: Vergleich der Positionen
2 Wochen post OP

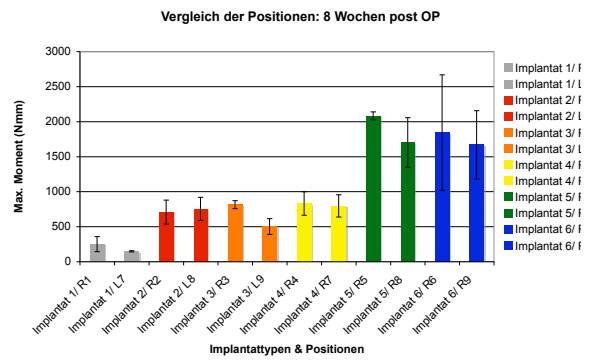


Diagramm 25: Vergleich der Positionen
8 Wochen post OP

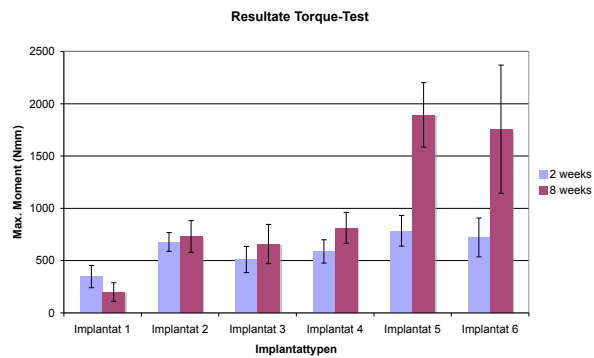


Diagramm 26: Vergleich der Implantattypen
2 – 8 Wochen

Diagramm 27: Histomorphometrie - Vergleich der neuen Matrix nach 2 und 8 Wochen

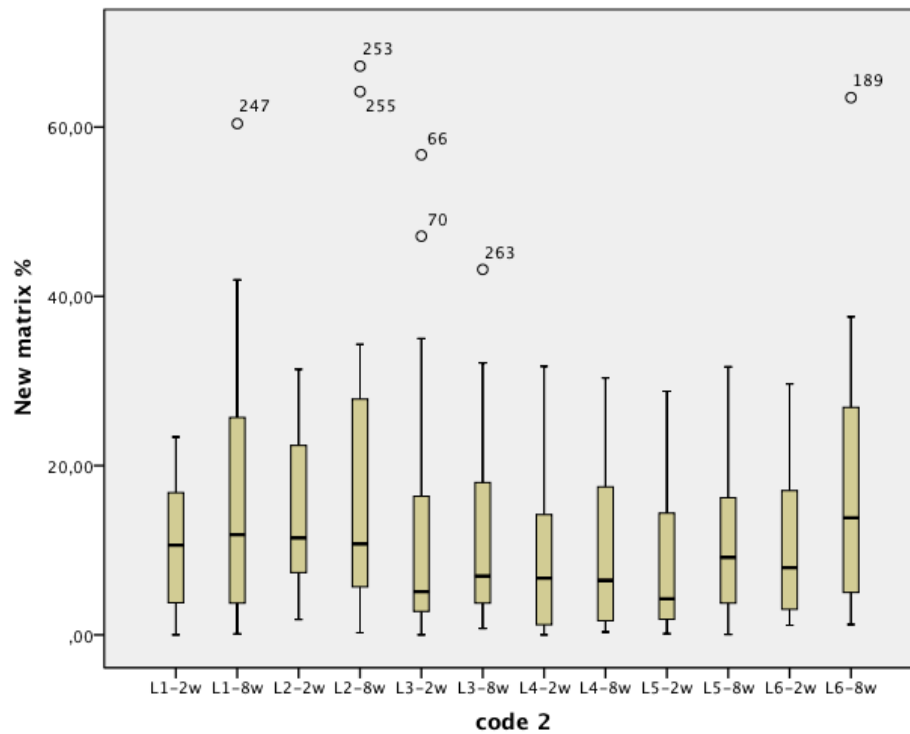


Diagramm 28: Histomorphometrie - Vergleich der alten Matrix nach 2 und 8 Wochen

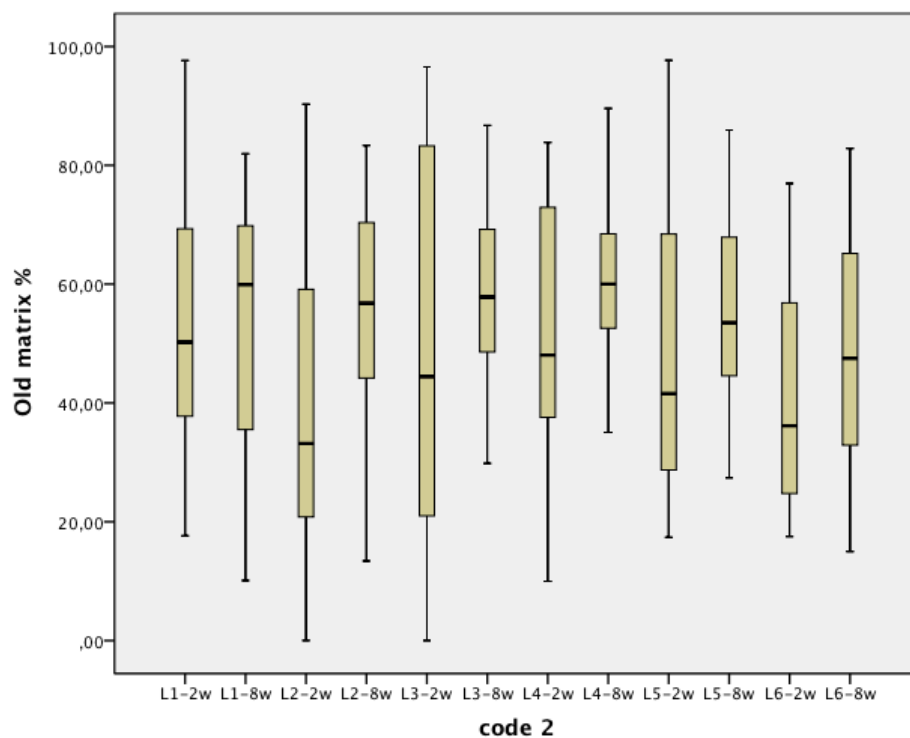


Diagramm 29: Histomorphometrie - Vergleich des Bindegewebes nach 2 und 8 Wochen

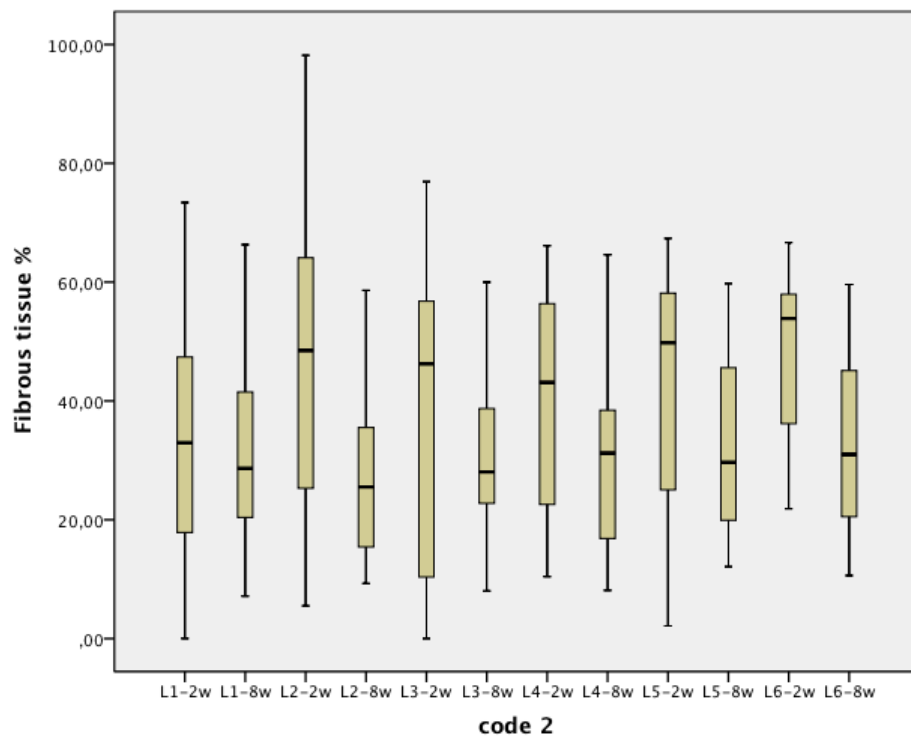


Diagramm 30: Histomorphometrie - Vergleich der neuen Matrix in Kortex und Spongiosa nach 2 und 8 Wochen

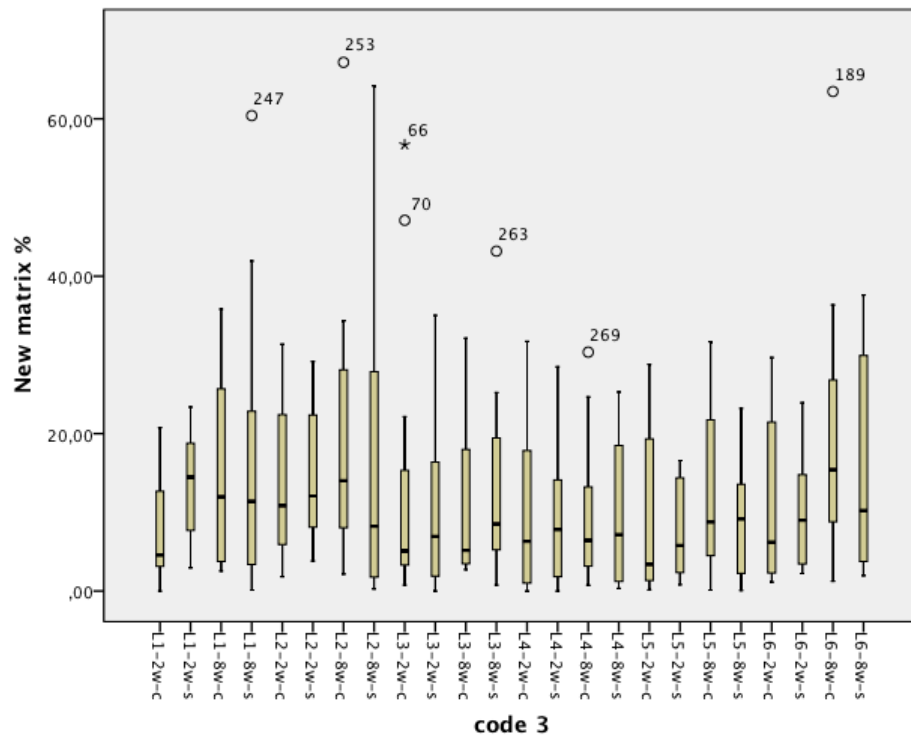


Diagramm 31: Vergleich der neuen Matrix im Interface und Umgebung nach 2 und 8 Wochen

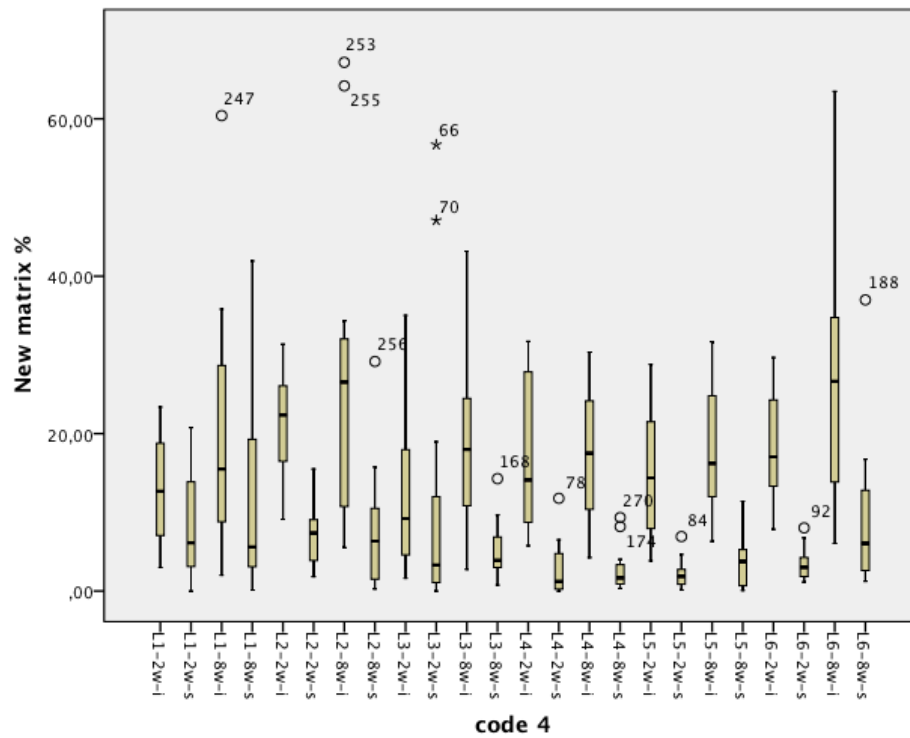
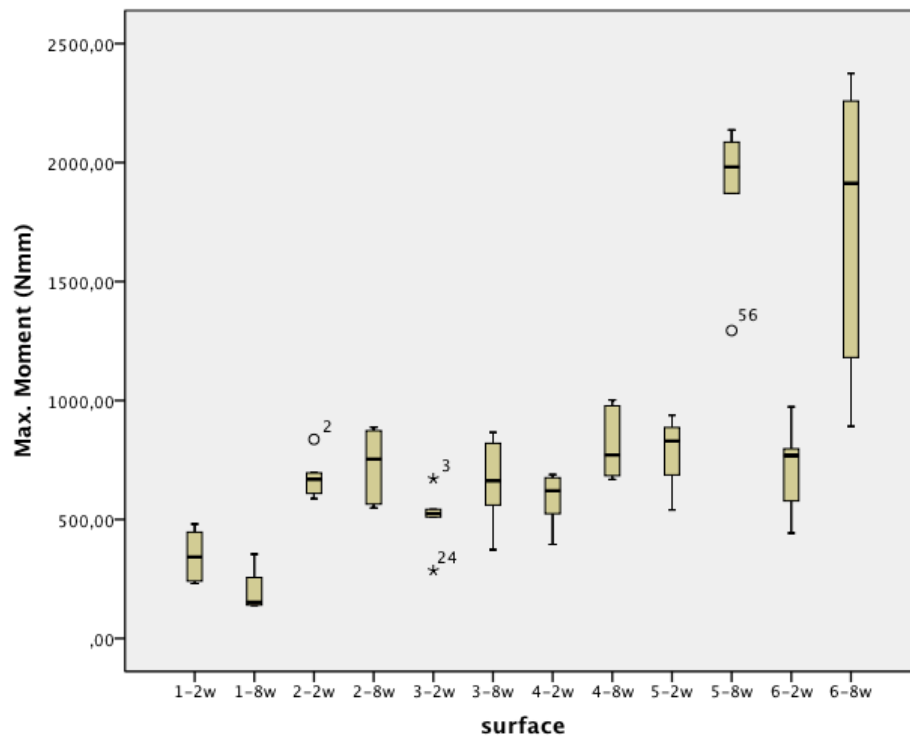


Diagramm 32: Torque-Test - Vergleich der Implantattypen



7.3 Abbildungen



Abb. 1: Implantat 1



Abb. 2: Implantat 2



Abb. 3: Implantat 3



Abb. 4: Implantat 4



Abb. 5: Implantat 5



Abb. 6: Implantat 6



Abb. 7: OP-Lagerung



Abb. 8: OP-Lagerung

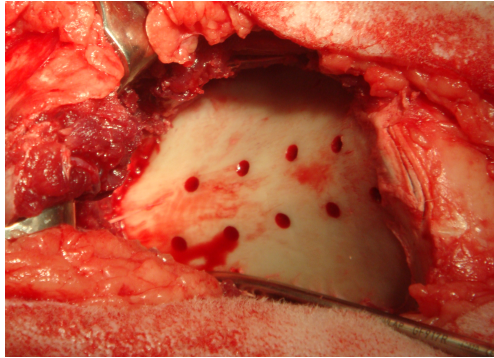


Abb. 9: Beckenschaufel mit Bohrlöchern

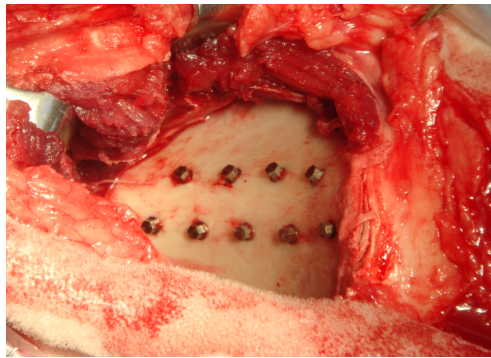


Abb. 10: Beckenschaufel mit Implantaten



Abb.11: Beckenschaufel mit frei präparierten Implantaten

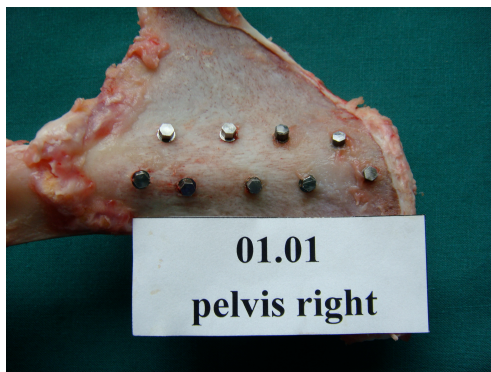


Abb. 12: frei präparierte Implantate



Abb. 13: Implantatpositionen links

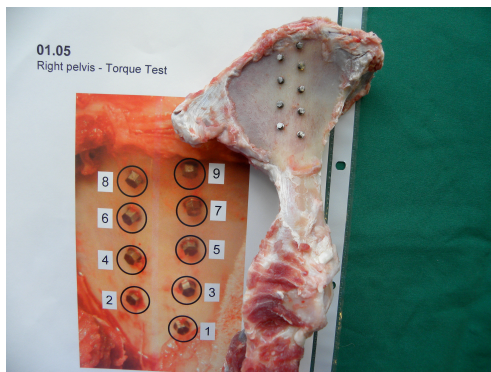


Abb. 14: Implantatpositionen rechts



Abb. 15: Implantatdurchbruch

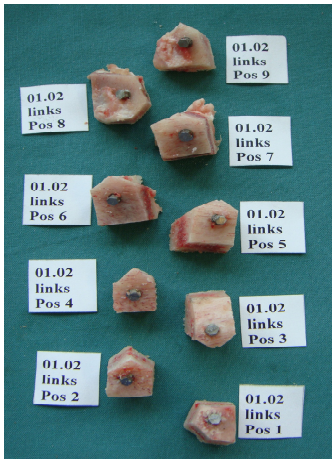


Abb.16: gesägte Implantat-Knochenblöcke



Abb. 17: dorso-ventrale Röntgenaufnahme des isolierten Beckenknochens



Abb. 18: latero-laterale Röntgenaufnahme des isolierten Beckenknochens



Abb. 19: Einbettung der Proben in Gips für den Torque-Test

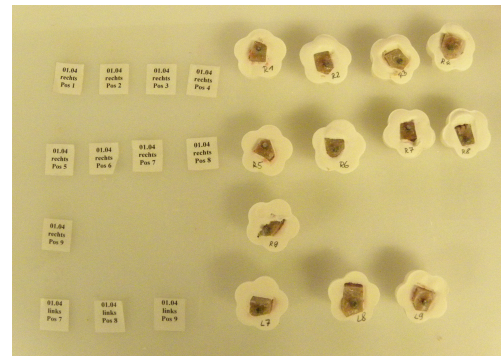


Abb. 20: die fertig eingebetteten Proben



Abb. 21: MTS-Mini-Bionix

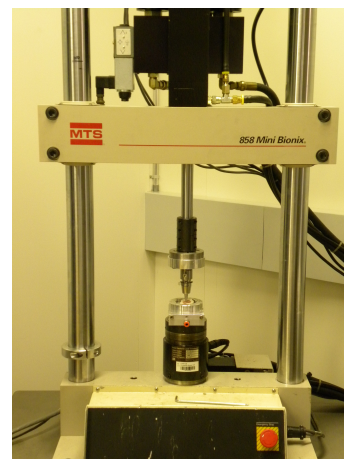


Abb. 22: Durchführung des Torque-Tests

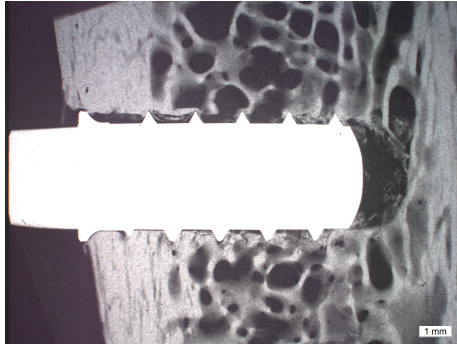


Abb. 23: Mikroradiographie
2 Wochen post OP

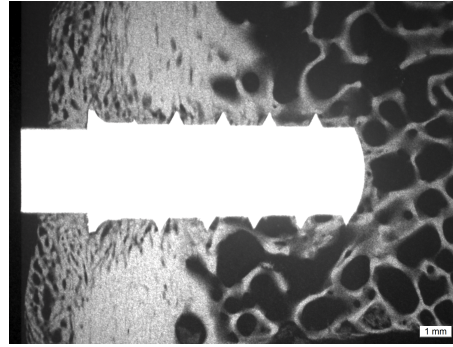


Abb. 24: Mikroradiographie
8 Wochen post OP

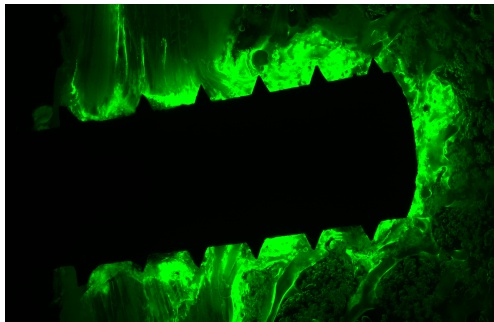


Abb. 25: Fluoreszenzmarkierung mit
Calceingrün (11d post OP)

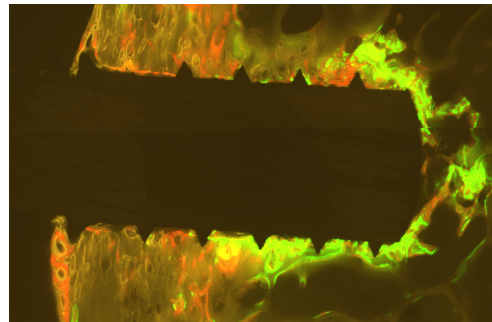


Abb. 26: Fluoreszenzmarkierung mit Calcein-
grün (11d post OP), Xylenolorange (28d post
OP) und Oxytetracycline (3d vor Schlachtung)

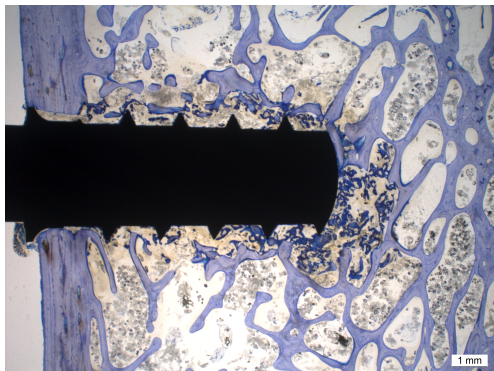


Abb. 27: Toluidinblau-gefärbter Dickschnitt,
2 Wochen post OP



Abb. 28: Toluidinblau-gefärbter Dickschnitt,
8 Wochen post OP



Abb. 29: Histomorphometrie - Interface



Abb. 30: Histomorphometrie - Umgebung

Abkürzungsverzeichnis

PEG	Polyethylenglycol
PS	Phosphoserin
OP	operationem
KGW	Körpergewicht
s.c.	subcutan
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
I.E.	Internationale Einheiten
EKG	Elektrokardiogramm
R	rechts
L	links
BIC	Bone to Implant Contact
Pos	Position
Std.	Standardabweichung
d	Tage
w	Wochen
mm	Millimeter
µm	Micrometer
nm	Nanometer
c	Kortex
s	Spongiosa
i	Interface
S	Surrounding
Nmm	Newton-Millimeter
Tab.	Tabelle
Abb.	Abbildung

Lebenslauf

Name	Isabel Mosch
Geburtsdatum	07.09.1983
Geburtsort	Querfurt
Nationalität	Deutsch
1990-1994	Grundschule Nemsdorf-Göhrendorf
1994-2003	Gymnasium Querfurt
Juni 2003	Abschluss Allgemeine Hochschulreife
2003-2009	Studium der Veterinärmedizin an der Veterinärmedizinischen Fakultät Leipzig/Deutschland
März 2009	Erhalt der Approbation
April-August 2009	Hospitantz in der Tierärztlichen Gemeinschaftspraxis Leukert & Kraa, Leipzig/Deutschland
September-Dezember 2009	Backpacking durch Indien
Januar-März 2010	Angestellte Tierärztin in der Gemischtpraxis DVM Gunnar Schwarz, Querfurt, Deutschland
April 2010-Mai 2011	Mitarbeit und Anfertigung der Dissertation in der Musculoskeletal Research Unit (MSRU), unter der Leitung von Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg am Departement für Pferde der Vetsuisse- Fakultät Zürich, Schweiz

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank geht an dieser Stelle an Frau **Prof. Brigitte von Rechenberg**, Leiterin der Musculoskeletal Research Unit, für die Überlassung des Themas, für die fachliche Unterstützung und Beratung, sowie für das Vertrauen eigenverantwortlich arbeiten zu dürfen.

Dr. Stefan Stübinger danke ich für die gute Zusammenarbeit, die kompetente Betreuung und seinen persönlichen Einsatz, auf den ich mich immer verlassen konnte.

Prof. Dr. Stephen Ferguson danke ich sehr für die Übernahme des Korreferats. **Herrn Prof. Jörg Auer** und **Herrn Prof. Anton Fürst**, Direktoren der Pferdeklinik der Vetsuisse-Fakultät Zürich, möchte ich herzlich für die freundliche Unterstützung der MSRU danken.

Ausserdem möchte ich meinen Projektpartnern von Eurocoating S.p.A., Italien, und besonders **Francesco Robotti** für die gute Zusammenarbeit danken.

Mein Dank geht ebenfalls an **Gabriele Schmid** und **Rainer Egle** für die freundliche Unterstützung bei allen Fragen und Problemen.

Ich danke dem ganzen **Team der MSRU** für die gute Zusammenarbeit und die tatkräftige Unterstützung bei diesem Projekt, besonderen Dank gilt dabei **Nathalie Fouché**, **Francis Pusch** und **Philipp Conze**, die stets ein offenes Ohr für mich hatten, mir bei allen Problemen mit Rat und Tat zur Seite standen und mit denen ich immer etwas zu lachen hatte, wodurch sie das Leben für mich in Zürich sehr viel attraktiver gestalteten.

Ein grosser Dank gilt auch den Chirurginnen **Dr. Katja Nuss** und **Dr. Karina Klein** sowie den Anästhesistinnen **Dr. Michèle Sidler** und **Nathalie Fouché** ohne die die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank geht auch an **Käthi Kämpf**, die mir bei allen Arbeiten im Labor immer beratend zur Seite stand und die mit ihrer ruhigen und lustigen Art dafür sorgte, dass man über jedes Missgeschick noch lachen konnte. Für die

Danksagung

Bearbeitung der Histologieschnitte danke ich **Sabina Wunderlin** und **Kati Zlinszky**. **Alexander Bürki** aus dem ARTORG Center Bern danke ich für die Durchführung der Torque-Tests.

Dr. Karina Klein danke ich auch für die viele Zeit, die sie in die Statistik und die Formatierung der Doktorarbeit investiert hat.

Familie Knüsel vom Staffelegghof danke ich für die fürsorgliche Betreuung der Schafe und die Herzlichkeit, die sie uns stets entgegen gebracht haben und uns damit immer das Gefühl vermittelten willkommen zu sein.

Dem **Team des Tierspitals** danke ich die Unterstützung und die Einsatzbereitschaft, ohne die ein reibungsloser Ablauf nicht möglich gewesen wäre.

All meinen **Freunden** und besonders dem **Team der soccerworld Leipzig** danke ich für den vielen Zuspruch und Mut, den sie mir stets gaben.

Kristina Meusel danke ich, dass sie sich die Zeit genommen hat, diese Arbeit Korrektur zu lesen.

Marco Siegmund und **Holger Wörner** danke ich für den Halt in schwierigen Zeiten und für die verrückten Alternativpläne, falls es mit der Doktorarbeit doch nichts geworden wäre. Auch wenn ich froh bin, dass Ihr mich nicht nach Japan geschickt habt!

Meinen Eltern, meiner Oma und meinen Geschwistern danke ich für die Liebe, Unterstützung und Hilfe, mit der ich stets rechnen konnte.
